ACCADEMIA REALE DELLE SCIENZE DI TORINO
(Anno 1901-1902).

SULLA

PRODUZIONE CELLULARE NELL'INFIAMMAZIONE

E IN ALTRI

PROCESSI ANALOGHI

CON PARTICOLARE RIGUARDO ALLA

PRODUZIONE DELLE "PLASMACELLULE"

RICERCHE

del Socio
Prof. PIO FOÀ



TORINO
CARLO CLAUSEN
Libraio della R. Accademia delle Scienze
1902

ACCADEMIA REALE DELLE SCIENZE DI TORINO
(Anno 1901-1902).

SULLA

PRODUZIONE CELLULARE NELL'INFIAMMAZIONE

E IN ALTRI

PROCESSI ANALOGHI

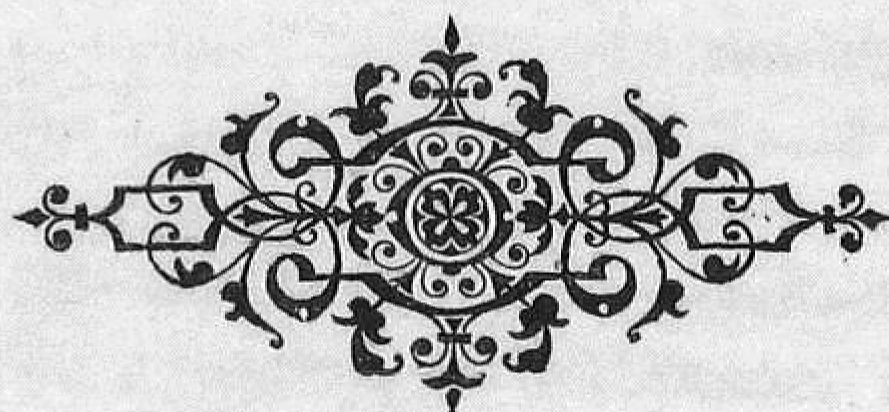
CON PARTICOLARE RIGUARDO ALLA

PRODUZIONE DELLE "PLASMACELLULE"

RICERCHE

del Socio

Prof. PIO FOÀ.



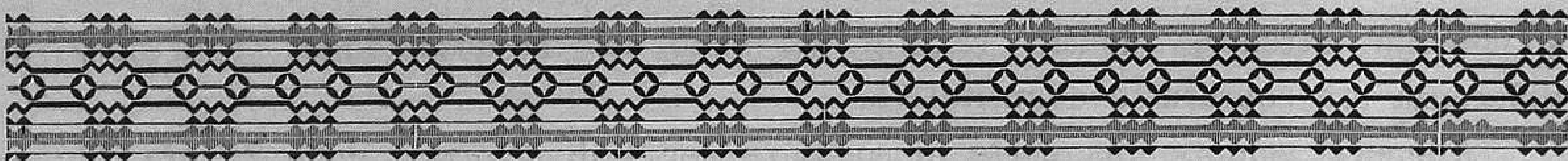
TORINO
CARLO CLAUSEN
Libraio della R. Accademia delle Scienze
1902

Estr. dalle *Memorie della Reale Accademia delle Scienze di Torino,*

SERIE II, TOM. LII.

Appr. nell'adunanza del 16 Novembre 1902.

TORINO — Stabilimento Tipografico VINCENZO BONA.



Due anni or sono (1) ho pubblicato uno studio sull'azione degli estratti freschi delle capsule surrenali, dal quale mi era risultato che in essi era abbondantemente contenuta una sostanza molto attiva, capace di produrre secondo il grado di concentrazione la necrosi, o l'infiammazione, o l'iperplasia degli elementi, in quegli organi nei quali essa sostanza veniva direttamente iniettata.

Più tardi ho ripetuto le stesse ricerche e ottenni i medesimi risultati colla sostanza che si ottiene mediante la precipitazione acetica degli estratti acquosi, e successiva dissoluzione in un liquido isotonico (2). Proseguendo le mie ricerche ho rilevato che si ottengono gli stessi effetti sia preparando la sovradetta sostanza dalla parte corticale sia dalla sostanza midollare delle capsule surrenali. Inoltre ho esteso le ricerche ad altri organi, come il timo di vitello, il testicolo di toro, e il midollo delle ossa, affine di verificare se la sostanza che si ricava dalla precipitazione acetica degli estratti acquosi dei detti organi, esercitasse sui parenchimi un'azione uguale o differente, data la costanza delle circostanze in cui veniva fatto l'esperimento, e trovai solo delle differenze di grado, poichè gli effetti erano bensì alquanto diversi usando la medesima quantità di sostanza di diversa provenienza, ma alla fine

---

(1) P. Foà, *Contribuzione anatomica e sperimentale alla fisiologia patologica delle capsule surrenali*, " Memorie della R. Accademia delle Scienze di Torino ", 1900. — Id., *Sulla sostanza contenuta negli estratti freschi di capsula surrenale*, " Accademia di Medicina di Torino ", 29 nov. 1901.

(2) Gino Galeotti, *Azione dei Nucleoproteidi sulle cellule e sui tessuti*, " Lo Sperimentale di Firenze ", anno LIV, fasc. 5°.

si potevano ottenere identici risultati variando solo la dose, onde, come dissi, la differenza era sopratutto quantitativa.

Adoperai sempre una parte di sostanza per 4 di acqua, e dopo 24 ore diluivo l'estratto e lo precipitavo con debole soluzione acetica. Raccolto e lavato a lungo il precipitato questo veniva sciolto in proporzione di 1 : 2 nella soluzione isotonica di NaCl + CO^3Na^2 fatta con gr. 0,60 di ClNa e 1 gr. di CO^3Na^2 per 100 di H^2O (Galeotti).

La sostanza che si ottiene da simile trattamento degli estratti acquosi dei varî organi, è il nucleo proteide dei rispettivi elementi cellulari, e a parità di dose quello ricavato dalle capsule surrenali sembra avere un'azione più necrotica, cui tien dietro una forte infiammazione; quello che si ricava dal timo avrebbe un'azione più blanda e darebbe più scarsa e incompleta necrosi, alla quale segue una flogosi moderata; quello che si ricava dal testicolo eserciterebbe una più attiva azione chemiotattica d'onde l'accumulo di più forti quantità di leucociti, ma tutte queste differenze possono scomparire sia variando la concentrazione della soluzione del precipitato acetico, sia variando la quantità di liquido iniettato nel parenchima. Io ho impiegato le dette sostanze per iniettarle direttamente nel parenchima epatico, e adoperai di preferenza il coniglio, malgrado alcuni inconvenienti. Ho però anche talvolta adoperato il cane e la cavia.

Quest'ultimo animale si presta abbastanza bene, ma la laparotomia è meno agevole, e il fegato è meno voluminoso. Il cane si presterebbe bene, ma la molta resistenza del suo parenchima epatico non consente di ottenere dei risultati costanti. Il coniglio ha certo l'inconveniente che il suo fegato è troppo spesso ammalato di parassiti, o serba traccie di antiche flogosi, ma quando fatta la laparotomia si scorge che il fegato è sano, l'operazione riesce assai facile e il risultato è costante. Ho dovuto abbandonare per l'incostanza del successo il metodo delle iniezioni parenchimatose attraverso la pelle intatta, onde ricorsi alla laparotomia laterale destra parallela all'arco costale, la quale porta direttamente sopra un lobo del fegato, per lo più quello che ha la cistifellea, e con leggera trazione e compressione sui lati del torace, lo si fa uscire completamente dalla ferita. Allora non bisogna iniettare direttamente nello spessore del parenchima la sostanza che si è raccolta in una siringa di Pravaz, ma sibbene si infigge la punta dell'ago, e coll'indice e pollice dell'altra mano si esercita tutto intorno una moderata compressione sul fegato, intanto che si spinge il liquido un poco obliquamente. Si vede allora quasi subito comparire una rete biancastra dovuta alla compressione che il liquido penetrante esercita sui vasi sanguigni, onde li anemizza. La macchia dura qualche tempo e poi scompare, se la sostanza iniettata è attiva, è al posto di quella macchia che si trova più tardi l'area necrotico-infiammatoria. Se la identica operazione si eseguisce colla sola soluzione isotonica che serve a disciogliere il precipitato, allora si ha egualmente la macchia, ma più tardi non si riscontra più nessuna traccia, salvo alcuni effetti microscopici di cui diremo più avanti.

Riposto il fegato e ricucita la ferita, si lascia trascorrere vario tempo di caso in caso, onde seguire le varie fasi del processo. Le iniezioni fatte nel fegato, sopratutto se abbondanti e attive, hanno molto spesso un effetto anche nella milza: così, ad esempio, nel cane, iniettando degli estratti freschi concentrati di capsule surre-

nali, vidi formarsi degli infarti emorragici nella milza per coagulazione del sangue nei vasi rispettivi, da trasporto retrogrado. In molti altri casi d'iniezioni parenchimatose di nucleo-proteidi nel fegato di coniglio, ho trovato a varia distanza di tempo delle milze tumefatte, e aventi nella polpa dei grandi cumuli di detriti nucleari provenienti da un'abbondante leucolisi.

Il processo distruttivo che si ha nel fegato, non può essere attribuito all'azione meccanica dell'iniezione per sè stessa, perchè, come dissi, tali effetti non si ottengono iniettando anche in quantità notevole della soluzione isotonica di aggiunta. È l'azione del nucleo-proteide che provoca una necrosi più o meno estesa di lobuli epatici, cui tiene dietro una serie di fatti succedentisi in modo regolare, e conducenti alla formazione di un tessuto cicatriziale in un periodo di tempo che può variare secondo i casi, ma che ordinariamente è compiuto dopo tre settimane.

Se si esamina il fegato dopo 24-48 ore dalla operazione, si osservano diverse aree scolorite dovute alla necrosi completa di lobuli o di parti di lobuli epatici. In esse a forte ingrandimento non si scorgono che delle granulazioni pigmentarie accumulate qua e là, e rappresentanti il pigmento contenuto nelle cellule epatiche il cui protoplasma è reso scolorito e omogeneo e il cui nucleo non è più visibile. Alla periferia di questa densa area necrotica èvvi una ristretta zona un poco più chiara che la separa dal tessuto epatico normale. È una zona di non completa mortificazione delle cellule epatiche di cui ancora è una traccia rappresentata dai nuclei rispettivi poco coloriti e da un protoplasma sottile privo di granulazioni. Spesso in questa zona vi è dell'infiltrazione di globuli rossi; alla fine segue il tessuto epatico normale. Colorati i tagli coll'ematossilina ed eosina si rileva che talvolta alla periferia dell'area necrotica, talora già prevalentemente nelle parti centrali della medesima vi è stata una migrazione di leucociti polimorfi attratti dalla sostanza iniettata, e anche essi caduti presto in necrosi, onde presentano molti detriti da cromatolisi. Parimenti in cromatolisi caddero i nuclei delle cellule costituenti le pareti dei vasi capillari intralobulari. Colorati i tagli col metodo di Unna (1) o con quello di Pappenheim (2) per mettere in evidenza le " plasma-cellule „ non si osserva ancora alcun movimento progressivo di nessun elemento e si possono osservare intorno ai capillari intralobulari, o fra gli elementi del connettivo pericanalicolare nel tessuto interlobulare, qualche rara, isolata, quasi accidentale plasmacellula, così come è dato di riscontrarne talvolta anche in tagli di fegato normale, o per lo meno non stato operato. I *vasi* capillari e i maggiori vasi interlobulari offrono talvolta dei cumuli di leucociti, fra cui anche qualche mononucleato, e qualche linfocito. Tale risultato non è costante. Così pure talvolta si trovano nei pezzi fissati in alcool e colorati coi metodi di Unna e di Pappenheim le serie di cellule epatiche distanziate fra loro, per la dilatazione del capillare interposto sulla cui parete si vede o una cellula connettiva

(1) UNNA, *Ueber die Bedeutung der Plasmazellen für die Genese der Geschwultze der Haut, der Granulome und anderer Hautkrankheiten*, " Berliner Klinische Wochenschrift „, N. 49, 1892.

(2) PAPPENHEIM, *Wie verhalten sich die Unna'schen Plasmazellen zu Lymphocyten*, " Virchow's Archiv „, Bd. 166, s. 437. Vedi anche: UNNA, *Eine Modifikation der Pappenheimschen Färbung auf Granoplasma*, " Monatshefte f. Dermat. „, Bd. 35, Heft 2, Berlin, 1901.

stellata o un piccolo nucleo circondato da un piccolissimo aloncino di protoplasma, o anche accidentalmente qualche rara, isolata plasmacellula.

Nei giorni successivi possono trovarsi dei risultati diversi secondo i casi. Essi possono dipendere dalla quantità o dalla qualità diversa di una medesima sostanza iniettata, onde non è molto sicuro il criterio di desumere dai diversi effetti che si ottengono l'azione specifica dei differenti nucleo-proteidi adoperati. In generale si osserva che la sostanza morta si addensa, e assume più intensamente la colorazione diffusa dell'eosina. All'estrema periferia, cioè verso il lobulo, o la parte di lobulo rimasta illesa, alcune cellule connettive circondano la sostanza morta, a guisa di semilune, proliferano i loro nuclei, ingrossano e si rendono sferiche od ovali, e ne risultano delle cellule giganti, talora fornite di un'enorme quantità di nuclei (Vedi Fig. I *b*). È intorno alla corona di cellule giganti che avvolge la periferia dell'area morta, che ha luogo una proliferazione di tessuto connettivo. Una zona più o meno larga formata da cellule fusiformi e da sostanza fibrillare, circonda le aree morte, e in essa si trovano infiltrati fra le cellule fusiformi, dei leucociti col nucleo polimorfo, o con un piccolo nucleo, o con due nuclei a occhiali e col protoplasma distintamente fornito di granuli che si colorano intensamente coll'eosina.

Nei primi giorni della reazione questi elementi sono molto rari, e poi si fanno più frequenti; essi sono certo d'origine vascolare (Fig. I, *d*). Vi sono casi in cui l'area necrotica è circondata, o penetrata al centro da una zona di detriti cellulari proveniente dalla prima invasione leucocitaria; essa non presenta intorno a sè cellule giganti, ma solo la zona di proliferazione connettivale, e questa a volte presenta rare cellule eosinofili, altre volte, invece, ne è sovracarica.

Sia nei limiti dell'area necrotica e della infiammazione produttiva ad essa circostante; sia, e sopratutto, più in là della necrosi, dove il liquido iniettato sembra aver seguìto gli spazi interlobulari senza produrvi grandi lesioni di nutrizione, si trovano talora delle infiltrazioni emorragiche.

A queste si accompagna una proliferazione di cellule del connettivo interlobulare le quali assumono avidamente i globuli rossi stravasati e ne elaborano un pigmento granuloso che dà le reazioni del ferro (emosiderina).

Nel compiere questa funzione fagocitaria le cellule connettive dànno anche origine a una proliferazione nucleare, e aumentano considerevolmente il volume del protoplasma, onde si trasformano in cellule giganti, talvolta veramente enormi, con densi accumuli di fini granuli di pigmento giallo (Fig. III, *a*, *a*, *a*, *a*). Intorno ad esse e lungo tutto il setto interlobulare vi sono molte cellule connettive ovali o fusate ad uno o più nuclei, con poco, finissimo pigmento giallo-bruno.

È questo un tipo di cirrosi emorragica, identica a quella che si riscontra spontaneamente nell'uomo per cause non bene determinate e che si trova, ad esempio, nel cosidetto diabete bronzino.

Tra gli elementi connettivi interlobulari carichi di emosiderina, si trovano infiltrati eziandio, degli elementi eosinofili, ossia dei leucociti polimorfi in quantità non molto grande. Tipi di cirrosi emorragiche, simili al suddetto, ho ottenuto più volte coll'iniezione nel parenchima epatico del cane o del coniglio di nucleo-proteidi derivati dalle capsule surrenali, dal testicolo o dal timo.

A volte segue che le aree mortificate, in pochi giorni subiscano una infiltrazione

calcare: io ho riscontrato questo fatto due volte nel periodo di 6, di 8 giorni, e in entrambi questi casi si presentava molto meno sensibile l'infiltrazione dei leucociti polimorfi, mentre abbondavano in accumuli disseminati le plasmacellule.

Studiando, infatti, questi processi col metodo di Pappenheim per la dimostrazione delle plasmacellule ebbi risultati un poco varianti nei differenti casi, ma sostanzialmente molto simili tra loro. Alla formazione delle aree necrotiche segue una tumefazione delle cellule connettive nella zona limitrofa. In esse lo spongioplasma si rende più evidente, il nucleo ingrandisce, e qualche cellula si divide per cariocinesi. Si formano delle cellule connettive giovani tondeggianti, le quali penetrano negli strati più superficiali dell'area necrotica, o moltiplicano i loro nuclei e formano le cellule giganti che più sopra abbiamo descritto. La neoformazione connettiva va sempre facendosi più vigorosa col trascorrere di alcuni giorni dopo l'iniezione del liquido necrosante, e già dopo tre o quattro giorni si vede comparire qualche plasmacellula nel limite tra il connettivo di nuova formazione e il tessuto epatico ancora bene conservato.

Dopo 6, 8 giorni nella parte più periferica della zona connettiva si trovano diverse plasmacellule, ora disposte in fila, ora accumulate tra loro. A volte si trovano lungo i vasi, o intorno ai canalicoli biliari, oppure sparse irregolarmente fra gli altri elementi connettivi.

In alcuni casi anche tra le serie di cellule epatiche al confine tra il lobulo e l'area connettiva necrotica, si trovano singole plasmacellule, oppure a gruppi di due e più intorno al capillare interposto alle serie delle cellule epatiche. In casi in cui si formarono varie aree necrotiche con accumuli di cellule giganti e con forte reazione connettiva, si trovano al di là di questa presso il lobulo epatico dei cumuli di plasmacellule, come costituenti un nodo di plasmoma, e parecchie se ne trovano alternate alle cellule stellate connettive lungo i capillari intralobulari.

Se il liquido d'iniezione è penetrato nei grossi setti interlobulari e ha irritato il connettivo circostante, grossi e medî vasi biliari interlobulari, allora dopo alcuni giorni si trova un notevolissimo aumento di plasmacellule fra gli elementi fusati connettivali preesistenti, e l'accumulo può prendere l'aspetto di un plasmoma.

I preparati eseguiti su fegato di 12, 14, 20 giorni dalla operazione o colorati coll'ematossilina-eosina, dimostrano un grado più avanzato di organizzazione (Fig. II). Talora le aree di necrosi erano piccole o vicine tra loro; intorno ad esse si formarono molte cellule gigantesche, nel protoplasma delle quali si scorsero dei blocchi di tessuto necrosato.

Nei preparati di tre settimane quando non siavi la calcificazione delle cellule giganti si scorge una progressiva distruzione dei nuclei rispettivi, i quali si fanno più omogenei e più piccoli e tendono a scomparire. Non ho mai veduto il dividersi delle cellule giganti in accumuli di cellule connettive fusate; io ritengo che le prime sieno solo destinate a scomparire insieme colla sostanza morta che contengono, ed è forse alla presenza di quella e della parte necrosata in via di assorbimento che è dovuto il richiamo dei numerosi leucociti ben conservati a granulazioni fortemente eosinofili che si infiltrarono tra gli elementi connettivi di nuova formazione, e che sebbene non dimostrino di avere nel protoplasma nessuna sostanza figurata o nessun corpuscolo eterogeneo dovuto a fagocitismo, pure servono probabilmente al trasporto

di sostanze che vengono riassorbite. L'essere molte piccole aree di necrosi vicine tra loro, rende tutto il processo d'aspetto nodulare come un giovine fibroma con cellule giganti avente un'area centrale necrotica. La zona connettiva fra questi noduli e il fegato va col tempo diventando sempre più povera di cellule fusate e più ricca di sostanza fibrosa; però si osservano anche dopo 20 giorni dei cumuli ancora recenti di cellule connettive e di leucociti eosinofili, e, come dicemmo più sopra, anche delle plasmacellule più vicine al tessuto epatico e intorno ai canalicoli biliari.

È abbastanza curioso il fatto che, come si scorgono talora delle plasmacellule che assunsero una forma allungata quasi fusiforme adagiandosi sulla sostanza fibrillare tra le cellule connettive fusate, così pure si vedono dei leucociti eosinofili il cui nucleo si è allungato, e il cui corpo protoplasmatico si è reso ovale tendente al fusiforme e stanno alternati fra le cellule fusiformi del connettivo. Il metodo della colorazione colla ematossilina-eosina in questi preparati di pezzi fissati nel liquido di Zenker, permette anche a piccolo ingrandimento e con ogni facilità di distinguere la parte che prendono i leucociti nella infiammazione interstiziale, perchè nel coniglio il loro protoplasma carico di granulazioni eosinofili li fa distinguere rapidamente dagli altri elementi. Laddove i leucociti si trovano fra elementi connettivi in forma allungata parrebbe che essi avessero preso parte alla formazione del connettivo stesso, ma in realtà essi vi hanno compiuto probabilmente una funzione propria d'assorbimento, e stanno fra gli altri elementi piuttosto come ospiti cellulari che come elementi costitutivi del tessuto.

Infatti il loro numero diminuisce progressivamente fino allo scomparire affatto, nei preparati in cui tutta l'antica area necrotica è convertita oramai in un tessuto fibroso. In questi vecchi preparati tutti gli elementi diminuiscono e assumono la posizione di riposo, onde anche le plasmacellule sono divenute molto più rare.

Ho accennato più sopra che gli effetti suddescritti si devono attribuire all'azione del liquido iniettato, e non al trauma in sè stesso, perchè introducendo nel parenchima epatico solo una soluzione fisiologica di cloruro di sodio, non si hanno quei risultati. Da queste semplici iniezioni si può non ricavare nessun effetto; oppure si può ottenere un leggero movimento iperplastico del connettivo pericanalicolare; oppure, se il liquido sollevò il periepate, si può ottenere un'area flogistica circoscritta al disotto di questo. Conviene tuttavia essere molto guardinghi nella diagnosi di questi risultati nel fegato di coniglio, perchè troppo facilmente vi si trovano traccie anche minime di flogosi o nel connettivo interlobulare o nel periepate, che potrebbero a torto essere attribuite all'operazione. In quei casi in cui esiste la dilatazione e l'iperplasia dell'epitelio nei canalicoli biliari per coccidi, la parete del canalicolo stesso presenta un'intensissima infiltrazione di plasmacellule, rilevabili assai bene con tutte le note caratteristiche col metodo di Pappenheim, più brillante, ma forse meno duraturo del noto metodo di Unna col bleu policromo.

Ho ricercato l'andamento del processo flogistico intorno ad aree minute di causticazione fatte con un ago rovente nel fegato di coniglio o di cavia. Anche in questi casi l'area necrotica dà origine alla formazione di cellule giganti alla sua periferia, preceduta talvolta da una scarsa migrazione di leucociti polimorfi negli interstizi dell'area stessa. Questa migrazione avviene tosto dopo l'operazione e si fa dalla parte del periepate, ossia del peritoneo; invece la parte dell'area che guarda il parenchima

epatico non presenta migrazioni di leucociti. Questi entrano certo per fagocitare qualche detrito, ma non l'area necrotica per sè stessa, la quale viene spesso limitata dalle cellule giganti, o da una barriera di cellule connettive.

Io pongo in rilievo questo particolare, perchè evidentemente i processi di assorbimento di parti morte nel fegato, non si accompagnano ordinariamente al fagocitismo per opera di leucociti polimorfi, nè in seguito alla causticazione, nè in seguito all'iniezione di liquidi necrosanti. I leucociti che si accumulano e si distruggono nel centro delle aree necrotiche poco dopo l'iniezione di nucleo-proteidi, vi sono attratti evidentemente dall'azione chemiotatica esercitata dal liquido stesso che fu iniettato, e non promuovono essi stessi l'assorbimento dell'area necrotica, il quale si fa più tardi e molto lentamente coll'intervento, almeno parziale, delle cellule giganti provenienti dal tessuto connettivo. Credo che l'osservazione suddetta si accordi con altra mia, secondo la quale gli elementi epatici i quali muoiono non solo per compressione ma per necrobiosi nel processo dell'atrofia cianotica del fegato, scompaiono per assorbimento o per una specie di colliquazione senza intervento di piccoli fagociti. A meglio persuadermi di questo fatto ho anche eseguito nell'addome di conigli o di cavie degli innesti di piccoli frammenti di fegato normale, pure di conigli o di cavie, parte liberi e parte rinchiusi entro dei sacchetti di celloidina. In entrambi si osservano dopo alcuni giorni le alterazioni della morte e la dissoluzione completa degli elementi, senza intervento alcuno di microfagociti, il che dimostra il potere solvente che il siero di sangue e rispettivamente il liquido peritoneale possono esercitare sui gruppi cellulari staccati dagli organi rispettivi.

Evvi un reperto differente nel pezzo innestato libero, in confronto a quello rinchiuso nel sacchetto di celloidina, ma ciò si riferisce ad altro argomento di cui tratterò espressamente in altra mia comunicazione. In entrambi i casi, però, ha luogo la dissoluzione degli elementi innestati, come risultato definitivo. Se i microfagociti non intervengono d'ordinario nell'assorbimento dei focolai necrotici nei casi suesposti, questo però si opera spesso, sebbene non costantemente, dalle cellule giganti che circondano immediatamente la massa necrotica. Non potrei dire tuttavia se possa scomparire totalmente la massa necrotica per l'azione delle cellule giganti stesse, sia perchè esse si limitano a circondare lo strato più periferico dell'area necrotica (Fig. I, II), sia perchè talora manca la formazione di quegli elementi. Talvolta segue che l'area necrotica è sede di precipitazione di sali calcari.

Ritornando ora agli effetti della cauterizzazione, essi si riassumono nella formazione già accennata delle cellule giganti, e nella tumefazione e proliferazione delle cellule connettive, le quali fanno una barriera intorno all'area necrotica. Colorando i tagli col metodo di Pappenheim si osserva che i fibroblasti hanno acquistato una grande ricchezza di protoplasma, il quale si presenta fortemente basofilo.

Tra la zona dei fibroblasti e il tessuto epatico rimasto illeso si vanno raccogliendo delle tipiche plasmacellule, le quali anche infiltrano gli spazî fra le serie delle cellule epatiche alla periferia del lobulo. Nei pezzi più vecchi (14-20 giorni) le plasmacellule sono ritornate assai scarse e taluna di esse può presentare una forma allungata tra le altre cellule connettive.

Sempre allo scopo di rilevare la qualità degli elementi cellulari che prendono parte ai processi flogistici nel fegato, e l'importanza che vi assumono, ho voluto ri-

petere le antiche esperienze intese a studiare gli effetti sul fegato della legatura del dotto coledoco.

La discussione che hanno suscitato i detti esperimenti; le conclusioni a cui sono arrivati taluni anche in tempi a noi vicini; l'introduzione di metodi più perfetti nella tecnica microscopica, mi hanno persuaso che non fosse superfluo il ripetere le antiche esperienze sul predetto argomento.

Io ho adoperato le cavie perchè sono gli animali che dànno i risultati più completi quando si abbia la fortuna di ottenerli. A dire il vero questo caso non è molto frequente e bisogna sacrificare molti animali per averne qualcuno che dia un buon risultato. A volte la cistifellea assai tesa scoppia in qualche movimento brusco dell'animale e la bile si riversa nella cavità peritoneale; a volte sembra che si faccia un punto necrotico intorno al laccio e che dalla caduta dell'escara fuoriesca la bile nel cavo peritoneale; altre volte la cistifellea e i dotti biliari ultradilatati comprimono la v. Porta e si fa un'ascite notevole; può anche seguire che più o meno presto si restituisca la permeabilità del canale, onde si trova la cistifellea alquanto distesa, ma capace di svuotarsi nell'intestino per moderata compressione che si eserciti su di essa. Se tale fatto si compie ai primi giorni, gli effetti sul fegato sono naturalmente molto scarsi. Io trovai conveniente di operare delle grosse cavie di 600 gr. circa, e allo stato di digiuno.

Nei casi fortunati mi sono assicurato che nel posto dell'iniezione e nel fegato stesso e in tutto l'organismo non vi era traccia alcuna di infezione nè locale, nè generale, anzi, i casi che mi hanno dato i migliori risultati si riferiscono a cavie che ho sagrificato volontariamente in 12ª, 15ª giornata dall'operazione, mentre si trovavano in uno stato di salute apparentemente buono. L'allacciatura del dotto coledoco provoca non solo un processo flogistico nel fegato ma produce anche delle lesioni in organi lontani.

La milza delle cavie uccise in 12ª o 15ª giornata si presenta larga, grossa, oscura, abbondante di polpa, la quale, malgrado si tratti di vecchie cavie di 600 gr., può presentarsi straordinariamente emopoetica e nello stesso tempo carica di pigmento ematico (emosiderina). Ugualmente si trova molto attiva la produzione di globuli rossi nel midollo. Nel sangue circolante si può trovare qualche normoblasto, e si trovano parecchi globuli giovani con granuli tingibili col Neutral-roth, o col metodo di Poggi. Nei reni si rende palese la grande proliferazione di nuclei nelle anse dei glomeruli Malpighiani; nelle capsule surrenali si trova spesso una grande attività secretoria nella zona reticolata. Il fegato si presenta aumentato di volume, glabro, o appena sensibilmente irregolare di superficie, e duro. È noto che in questi casi si ha una cirrosi, ossia un aumento del connettivo fibrillare intorno ai canalicoli biliari e una ricca neoformazione di questi ultimi. È noto del pari che per circoscritti stravasi di bile, o per compressione sui capillari nutrizi, si formano sino dai primi giorni delle aree necrotiche più o meno numerose e più o meno larghe, le quali a poco a poco vengono occupate dal connettivo fibrillare e dai canali biliari di nuova formazione. Quando l'operazione fu assettica le aree di necrosi sia nei primi giorni quando sono rappresentate da un gruppo di cellule epatiche omogenee senza nucleo, sia negli stadî più avanzati quando la massa protoplasmatica è areolata e alla fine è totalmente riassorbita, lasciando degli spazî vuoti tra la rete dei capillari essi pure mor-

tificati, non presenta mai un'infiltrazione leucocitaria. Anche in questi casi, come in quelli accennati più sopra, l'assorbimento ha luogo senza l'aiuto dei fagociti nè piccoli nè grandi; infatti, anche le cellule connettive perivasali, le sole che si serbino ancora vive per lungo tempo nell'area necrotica, non accennano ad alcun movimento che abbia per fine l'assorbimento e la digestione della sostanza morta. Se un accumulo di leucociti polimorfi si trova entro o intorno le aree necrotiche, o in qualsiasi altra parte del fegato, allora l'operazione non fu rigorosamente assettica, ed è bene non tenere a calcolo simili casi.

Il movimento cariocinetico nelle cellule epatiche e negli epitelî dei canalicoli biliari può ancora trovarsi abbastanza esteso dopo 4 giorni dall'operazione. Le cellule connettive del tessuto interlobulare intorno ai canalicoli biliari, aumentano la massa del loro protoplasma, ingrossano e rendono rotondo il nucleo: si moltiplicano esse pure per cariocinesi e fabbricano sostanza fibrillare. Col metodo di Pappenheim si dimostra chiaramente il protoplasma spongioso delle fibrocellule, e nei primi giorni nell'area infiammatoria non si trovano affatto plasmacellule. Queste appariscono più tardi fra il 10° o il 12° giorno nel più dei casi, e si trovano ancora in scarso numero fra il connettivo neoformato e il tessuto epatico. Se si osservano i tagli di fegati dopo 12-14 giorni dall'operazione, si trova che di quando in quando nello spessore dei lobuli epatici rimasti illesi, vi hanno dei cumuli circoscritti di elementi rotondi a nucleo molto tingibile coll'ematossilina, e divaricanti in quel punto le serie limitrofe delle cellule epatiche (Fig. IV *e*).

La natura dei predetti cumuli non è sempre uguale; a volte sembra che sieno in prevalenza dei normoblasti, e si trovano allora alla periferia del lobulo, più presso al connettivo di nuova formazione, e ricordano in piccolo spazio la struttura del fegato embrionale. Essi possono essere degli elementi trasportati nel fegato colla v. splenica, essendo la milza in questi casi straordinariamente ematopoetica, ma altre volte, le cellule che costituiscono i predetti accumuli sono di preferenza mononucleate e incolori, e come dissi, nei preparati coll'ematossilina-eosina, si presentano a nucleo fortemente tingibile, e potrebbero provenire da moltiplicazione sul posto di elementi perivasali.

Se si adopera il metodo di Pappenheim, allora in certi casi, come ad esempio, in un fegato dopo 8 giorni dall'operazione assetticamente riuscita, si scorge che tra le serie delle cellule epatiche, intorno ai capillari, nel luogo dove si vanno formando i detti accumuli, ha luogo un ingrossamento degli elementi perivascolari, sia stellati o fusiformi, o tondeggianti.

I primi presentano un più abbondante protoplasma squisitamente basofilo, il nucleo è grande e vescicolare, contiene poca cromatina e uno o più nucleoli. Gli elementi rotondi, invece, hanno un granoplasma basofilo e un nucleo tondeggiante piuttosto ricco di cromatina. Questi elementi entrano in cariocinesi e dànno origine a cellule simili, ma con nucleo ricco di cromatina e il protoplasma assai basofilo. Si fanno allora sul posto dei cumuli di tali elementi, in cui non è facile distinguere quelli che provennero dalle cellule stellate o fusiformi, da quelli che provennero dalle cellule mononucleate rotonde, e potrebbero essere giudicate anche come grosse plasmacellule.

Ora si vedono grosse plasmacellule col nucleo in riposo, ora col nucleo in ca-

riocinesi; ora si vedono degli accumuli di più cellule; ora, invece, una sola piccola col protoplasma ancora scarso e leggermente basofilo, come fosse la prima fase di ringiovanimento di una piccola cellula rotonda o stelliforme, o anche la fase d'invecchiamento delle stesse, quando tornano ad essere rappresentate quasi solo dal loro nucleo. Nei preparati di fegati cirrotici dopo 10-12 giorni dall'operazione, si trovano, come dicemmo più sopra, delle belle plasmacellule nella periferia del tessuto neoformato interlobulare tra esso e il tessuto epatico (Fig. IV, *d*), e si trovano pure delle plasmacellule tra la serie delle cellule epatiche alla periferia del lobulo. Sembra evidente che esse sieno formate sul posto, cioè intorno ai capillari intralobulari, e di là possono scendere ad accumularsi nel connettivo perilobulare, ove si distinguono assai nettamente dalle fibrocellule che lo compongono. Quando si abbia fatta l'abitudine di riconoscere le plasmacellule, esse possono essere bene distinte anche nei preparati meglio riusciti coll'ematossilina ed eosina, in cui si vede il protoplasma più chiaro e di un colore violaceo leggero, mentre il nucleo è assai colorato e per lo più eccentrico. È noto che una delle caratteristiche di questa infiammazione del fegato, è la neoformazione abbondante di canalicoli biliari ed è anche noto che in processi analoghi si è supposto che i detti canalicoli fossero fatti in realtà dalle stesse cellule epatiche sdifferenziate in epitelî biliari. Questa interpretazione non regge affatto nel caso nostro, poichè non solo si vede una grande attività formativa degli epitelî preesistenti dei canalicoli biliari, che supera anche la proliferazione mediocre delle cellule epatiche limitrofe, ma a processo compiuto si possono scorgere molte isole, o serie, o gruppi, o anche singole cellule epatiche tagliate fuori dal connettivo neoformato, e pur sempre riconoscibili facilmente come cellule epatiche nei preparati fissati in liquido di Zenker, o nella mia soluzione di sublimato nel liquido di Müller, e poi colorati coll'ematossilina ed eosina (Fig. IV, *b*, *b*). Le cellule epatiche si distinguono dagli epitelî dei canalicoli per il colore rosa carico che assumono, e anche dove il canalicolo neoformato si dirige verso la serie di cellule epatiche del lobulo limitrofo, il confine tra fegato ed epitelio biliare è molto nettamente indicato dal colore rosa carico che assume il primo.

La neoformazione ha luogo dapprima senza dubbio nel tessuto interlobulare intorno ai canalicoli biliari, e poi penetra negli spazî delle aree necrotiche onde a fine di processo queste ultime sono interamente scomparse e sostituite dalla neoformazione di connettivo fibrillare e canalicoli biliari. A volte questo entra dalla periferia del lobulo e giunge sino all'orlo connettivo che costituisce la vena centrale del lobulo; a volte penetra fra 2 serie di cellule epatiche, isolandole in tutto o in parte dal resto del lobulo.

Uno degli ultimi autori che si è occupato dell'argomento fu il compianto Siegenbeek van Heukelom (1), il quale dopo avere diligentemente riassunto il parere disparato dei varî autori, credette di poter concludere che l'infiammazione si ottiene per legatura del dotto coledoco, quando questa non sia stata fatta assetticamente, onde l'epatite che ne risulta sarebbe il prodotto di una infezione. Riconobbe il pre-

---

(1) Siegenbeek van Heukelom, *La cyrrhose expérimentale du foie*, " Recueil de Travaux du Laboratoire Boerhaave ", T. II, Leida, 1899.

detto autore la costanza delle aree necrotiche, e le proliferazioni cariocinetiche dei varî elementi, manifestantisi poco dopo l'operazione, ma ritiene che le aree necrotiche possano essere riassorbite e che al loro posto possa esservi un po' di connettivo, pure non essendovi la vera cirrosi biliare descritta da varî autori, quando l'operazione sia stata rigorosamente assettica.

Noi riconosciamo che i risultati originarî di Charcot e Gombault (1) potevano lasciare molti dubbî, perchè quasi sempre vi è accennato alla formazione di una peritonite per quanto localizzata, e alla presenza di piccoli ascessi nel fegato. Ma sia fra quelle esperienze originali, sia fra quelle eseguite dagli altri autori (2), certamente molte ve ne furono che non hanno dato origine nè a peritoniti, nè ad ascessi.

L'ipotesi che l'infiammazione del connettivo interlobulare dipendesse dalla propagazione entro il fegato dell'infiammazione originatasi intorno al laccio nel coledoco, è assolutamente insostenibile, perchè si può dimostrare che intorno ad un laccio assettico, la neoformazione connettiva si circoscrive e non si propaga nè sopra nè sotto. Ognuno che abbia eseguito gli esperimenti di cui si parla, sa che si possono ottenere nelle cavie dei risultati positivi, senza avere prodotta la menoma infezione, e sa che la ripetizione di tutti gli atti dell'operazione meno la legatura del dotto coledoco, sia o no seguìta da infezione, non produce assolutamente nessuna conseguenza nel fegato. Neppure è necessario ammettere la presenza eventuale di bacteri nella bile ristagnante per ispiegarne la virtù flogogena, perchè essa possiede prodotti escrementizi capaci di destare una debole e persistente irritazione nel connettivo perilobulare, il quale, come avviene di altre infiammazioni interstiziali, potrebbe continuare per un certo tempo nel movimento progressivo a cui fu spinto, anche se venisse a mancare successivamente la causa prima di tale movimento. Così non è improbabile che dopo un forte ristagno della bile nei primi giorni, succeda una parziale restituzione del lume nel coledoco legato, e la bile pervenga di nuovo a scaricarsi nell'intestino. Ciò malgrado la neoformazione prosegue, ed è compatibile con uno stato di benessere dell'animale per parecchi giorni. Forse è quando non è possibile il nuovo deflusso parziale della bile, il che è il caso più frequente, che non si riesce a mantenere in vita l'animale al di là di 4 o 7 giorni, onde per avere un risultato positivo bisogna sacrificarne molti.

La bile ristagnante è senza dubbio la causa dell'irritazione esercitata sugli epitelî biliari, sulle pareti dei canalicoli e sul connettivo pericanalicolare.

Le aree necrotiche non sono causa determinante del processo flogistico, perchè anche dopo 4-5 giorni se l'area è centrale nel lobulo non desta all'intorno nessun movimento flogistico, mentre nel tessuto interlobulare anche se esso si trova fra lobuli intatti, questo è già molto pronunciato. Anche per la dottrina generale della infiammazione, questi esperimenti hanno importanza in quanto dimostrano che una causa irritante leggera e persistente può determinare un movimento progressivo di neofor-

---

(1) Charcot e Gombault, *Note sur des altérations du foie consécutives à la ligature du canal cholédoque*, " Arch. de Physiol. norm. et pathol. ", 1875.

(2) Foà e Salvioli, *Ricerche anatomiche e sperimentali sulla patologia del fegato*, " Arch. per le Scienze mediche ", vol. II, 1878. — Vedi la letteratura completa dell'argomento nel lavoro precitato di Siegenbeck von Heukelom.

mazione negli elementi cellulari, per azione sua diretta, e non come reazione a fenomeni regressivi o di distruzione di elementi.

Coi metodi opportuni, è poi interessante rilevare l'azione irritante che la stasi biliare può esercitare sopra singoli elementi quali le cellule connettive perivascolari e le cellule mononucleate linfoidi che di quando in quando vi si trovano, cosicchè esse vanno assumendo l'aspetto originario di plasmacellule, e possono accumularsi per proliferazione sul posto, sia tra le serie di cellule epatiche, sia alla periferia della zona di proliferazione connettivale interlobulare, mantenendosi distinte dalle cellule fibroblastiche, e non essendo mai prevalenti probabilmente per la relativamente corta durata del processo. Il grande risveglio della funzione ematopoetica della milza e del midollo è verosimilmente dovuto all'anemia acuta che provoca la ritenzione degli acidi biliari, e all'azione debolmente irritante della bile sui glomeruli Malpighiani è dovuta la notevole moltiplicazione dei nuclei nelle anse dei medesimi.

Un'altra serie di ricerche ho intrapreso in un campo apparentemente diverso dall'infiammazione propriamente detta, ma pure ad essa strettamente collegata per l'origine e la natura della neoformazione connettiva a cui dà origine. Alludo al movimento produttivo che si forma intorno a corpi liberi nella cavità peritoneale, e dei quali ebbi già ad occuparmi, piuttosto per la origine di quelli che per le più minute particolarità della loro così detta organizzazione (1).

Nei miei lavori precedenti ho dimostrato che, sia spontaneamente nell'uomo, sia sperimentalmente negli animali, può seguire il fatto che una sostanza coagulante di origine animale, come i nucleo-proteidi derivati dallo sfacelo di elementi anatomici, penetrata nel cavo addominale vi determini la precipitazione del fibrinogene disciolto nella sierosità peritoneale, e insieme provochi l'accumularsi, l'agglutinarsi, e il disfarsi di elementi ameboidi penetrati nella massa precipitata e formanti un blocco viscoso, bianchiccio, molle, capace col tempo di rendersi più compatto, più asciutto, e di contrarre aderenza successivamente sia colla parete intestinale, sia coll'omento.

A studiare l'organizzazione del connettivo intorno ai corpi stranieri d'origine animale, giova pertanto in luogo di introdurveli, come sarebbero, ad esempio, dei frammenti di coaguli, o di fibrina, il produrli direttamente sul posto, il che si ottiene invariabilmente nel coniglio coll'iniezione di 1-2 c. c. di estratto acquoso di capsule surrenali di vitello, oppure del precipitato acetico ridisciolto in liquido isotonico, e ottenuto dall'estratto acquoso predetto, oppure colle iniezioni di altri estratti di parenchimi, come il cervello, il testicolo, il timo, ecc. Per essere sicurissimi conviene dopo una prima iniezione di 1-2 c.c. praticarne una seconda identica il giorno successivo, quando per l'irritazione determinata dalla prima iniezione si è prodotta una maggiore quantità di liquido nella cavità peritoneale onde è più certo che vi si formino dei precipitati; indi si attende ad esaminare l'animale un tempo determinato da poche ore a parecchi giorni per seguire esattamente l'andamento del processo. A volte si trovano nella cavità peritoneale 2-3 corpicciuoli aderenti al peritoneo, a volte anche uno solo piuttosto largo, oppure se ne trovano molti, parte sferici e peduncolati attaccati in un punto all'intestino (per lo più il crasso), parte incuneati

(1) P. Foà, *Sulla produzione dei corpi liberi nella cavità addominale*, " Arch. per le scienze med. ", vol. XXVI, N. 1, 1902.

fra due anse d'intestino assumendo quivi una forma di prisma triangolare, parte ad ammassi avvolti fra le pagine dell'epiploon.

I corpi liberi o aderenti si raccolgono in alcool volendo sopratutto esaminare la parte che prendono gli elementi del connettivo delle sierose e le plasmacellule. I tagli vengono colorati parte in ematossilina-eosina e parte coi metodi di Unna o di Pappenheim. Con questo ultimo metodo si osserva che il corpo straniero è quasi tutto colorato in bleu, mentre il tessuto che lo avvolge si colora in rosso. In bleu si colorano sopratutto i detriti nucleari sia già contenuti nel liquido introdotto, sia derivati da una prima invasione di leucociti polimorfi nello spessore del corpo straniero. Dopo 24-48 ore i corpicciuoli possono essere appena agglutinati alla sierosa dell'intestino, e non si scorge alla periferia che della fibrina, dei leucociti polimorfi più o meno bene conservati e qualche rara cellula apparentemente endoteliale staccata dalla sierosa nel rimuovere il corpicciuolo appena aderente. Dopo 4-6 giorni si scorge un attivo movimento progressivo dei fibroblasti. Il loro protoplasma spongioso si è ingrossato ed è di colore rosso o rosa colla pironina, il nucleo subrotondo od ovale è di colore azzurro chiaro e contiene due o più nucleoli; alcuni elementi più grossi sono in cariocinesi, altri più piccoli ma dell'identica struttura sono divenuti tondeggianti e si dirigono verso il corpo aderente e ne penetrano gli strati corticali e vi esercitano il fagocitismo inglobando anche i leucociti polimorfi immigrati antecedentemente nel corpo straniero (Fig. V, *b*, *d*).

A volte si vedono già al 4° o 6° giorno disporsi in linee parallele delle cellule connettive fusiformi, e abbozzarvi un futuro vaso sanguigno di nuova formazione, le cui cellule sono identiche per struttura a quelle che formano la membrana avvolgente il corpo straniero.

Se questo ha aderito all'omento, si trovano nella zona che circonda il corpo, delle sezioni di vasi le cui pareti sono fatte esclusivamente dalle cellule connettive fusiformi predette. Però, sopratutto se il corpo fu avvolto dall'omento, si può scorgere alla periferia della parte avvolgente qualche isolata plasmacellula, il che è meno facile vedere dopo 4-6 giorni, quando il corpo abbia invece aderito alla sierosa intestinale. Dopo 10-14 giorni persiste l'attività degli elementi connettivi; la membrana di nuova formazione avvolge tutto il corpo straniero non solo dove questo aderisce, ma anche nella parte libera. A questa epoca però frapposte alle cellule connettive si trovano parecchie plasmacellule, le quali non sono solo accumulate intorno ai vasi, ma anche sparse irregolarmente nel tessuto. Vi sono casi in cui il corpo aderisce all'epiploon, il quale manifesta una grande iperplasia di elementi fusiformi e tra questi si trovano dei cumuli grossi di plasmacellule in parte ben conservate, in parte già trasmutate in cellule linfocitoidi per l'assottigliamento progressivo e scomparsa quasi completa del protoplasma basofilo; più lontano e quindi più perifericamente alla parte dove il corpo aderisce si trovano dei vasi sanguigni in sezione trasversa o in sezione longitudinale che presentano accanto alle pareti un accumulo densissimo di grosse plasmacellule brillantemente colorate in rosso colla pironina (Pappenheim) (Fig. VI, *e*).

Finalmente nei corpi più vecchi aderenti all'epiploon che ho avuto occasione di esaminare, e precisamente in quelli che datavano da 20-25 giorni, si trovava che l'antica massa coagulata era avvolta da un vero astuccio fibroso, in cui le fibre erano rigide, distanziate tra loro, e applicate ad esse stavano delle cellule fusiformi ridotte

ad un nucleo allungato e ad uno scarso protoplasma appena colorato in rosa. Questo aspetto si riscontrava sia nella parte aderente, sia nella parte libera, cioè verso la cavità addominale, e immediatamente attorno al corpo straniero.

Poco più in su, l'omento si presentava scarso di elementi cellulari e coi vasi sanguigni molto dilatati e pieni di sangue, ma le pareti dei vasi erano costituite esclusivamente da cellule connettive fusiformi dell'aspetto ordinario (Fig. VI, *b*). Più in là ancora di questa zona l'omento presentava ora dei cumuli di cellule linfocitoidi, ora delle plasmacellule a protoplasma non molto tingibile, oppure intorno ad alcuni capillari erano dei cumuli densissimi di plasmacellule vivamente colorate. In tutti i corpi aderenti dianzi descritti, la parte di essi che guardava libera la cavità addominale era avvolta da una membrana fibrosa, in continuazione colla membrana connettiva che si era sviluppata al posto dell'aderenza. In quella membrana fibrosa non si scorgevano che cellule connettive fusate. Nei corpi aderenti all'omento ed esaminati 20-25 giorni dopo la loro formazione, si vedeva che anche nella loro parte libera eravi una membrana a due strati: di cui il più interno e più antico fibroso, e il più esterno era più giovine in continuità di quella parte dell'epiploon che era più ricca di elementi, e presentava parecchie plasmacellule, le quali, invece, non si trovano mai nella parte libera dei corpi esaminati dopo minor distanza di tempo dalla loro formazione (Fig. VI, *c*).

Il fatto pertanto più saliente nella fissazione dei corpi liberi alla sierosa intestinale o all'omento, è questo che nei primi tempi queste parti rispondono con una grande attività degli elementi connettivi che ingrossano, si dividono, in parte migrano e fagocitizzano i leucociti polimorfi immigrati nella massa coagulata del corpo libero. Più tardi, e tanto più intensamente quanto più è vecchia l'aderenza, compaiono numerose le plasmacellule, o isolate o ad accumuli nel tessuto o intorno ai vasi. Di rado in questi elementi è dato di riscontrare delle figure cariocinetiche; un po' meno raramente si vedono elementi con due nuclei, ma il progressivo aumento numerico negli interstizi dei tessuti e sopratutto intorno ai vasi nel lume dei quali non se ne vedono mai, dimostra che una loro moltiplicazione, o diretta o indiretta, deve pure aver luogo. Non avendo esaminato corpi aderenti di data anche più antica non ho riscontrato il tramutarsi delle plasmacellule in elementi fusiformi simili ai fibroblasti, seppure in questi casi tale trasformazione si verifichi realmente. Più facile è invece di riscontrare, come dissi, dei cumuli di elementi linfocitoidi derivati dalla diminuzione e dalla perdita progressiva di protoplasma delle plasmacellule preesistenti. Una derivazione di cellule linfocitoidi dalla proliferazione di grosse plasmacellule preesistenti (Pappenheim, l. c.), io non ho potuto rilevare con sicurezza, onde propendo in questi casi ad accettare l'interpretazione di Unna (l. c.) che fa derivare i piccoli elementi in seguito ad una degenerazione del protoplasma delle grandi plasmacellule.

Un altro campo di osservazione ho prescelto negli organi ematopoetici e più precisamente nella milza. Dapprima esaminai le milze normali di cavie e di conigli; indi le milze in seguito a salassi, o ad altri processi.

Le ho, naturalmente, fissate in alcool, per colorarne i tagli coi metodi d'Unna e di Pappenheim. Anche per questa parte delle mie ricerche preferisco descrivere senz'altro le cose che ho osservato, riservandomi di entrare successivamente nella trattazione delle opinioni emesse da varî autori. Innanzi a tutto ho esaminato alcune

milze normali di piccolissime cavie ancora poppanti o di un mese di età, e in queste non ho veduto plasmacellule; io, però, non pretendo di escludere che in altri casi simili se ne possano vedere, ma dico solo che ordinariamente non ve ne sono, o al più sono scarsissime.

Ho pure esaminato delle milze di cavie vecchie del peso di 650 gr., e anche nella polpa di queste non ho riscontrato che qualche rara plasmacellula. Ho esaminato, inoltre, diverse milze di cavie normali adulte e giovani, uccise espressamente in piena salute apparente, e sebbene trovassi delle differenze individuali, pure credo si possano riassumere i caratteri di un tipo medio normale. Nello spessore dei follicoli linfatici si trovano delle cellule grandi mononucleate piuttosto ricche di protoplasma squisitamente basofilo e finemente granuloso, e avente un grosso nucleo con nucleoli e poca cromatina. Man mano ci si porta verso la periferia del follicolo, si incontrano cellule della stessa natura, ma un poco più piccole, e finalmente all'estrema periferia del follicolo si trovano tra i primi anche altri elementi un poco più piccoli a nucleo rotondo con granuli grossi di cromatina alla periferia, e con protoplasma vivamente basofilo avente uno spazio chiaro vicino al nucleo; elementi insomma che hanno i caratteri delle plasmacellule. Nello spessore del follicolo, e più presso alla periferia, si incontrano figure cariocinetiche che sembrano appartenere ai suddetti grandi elementi mononucleati. Esse si presentano con anse cromatiche colorate in violetto carico. Le cellule che ne risultano sono più piccole e hanno i caratteri cromatici e morfologici delle plasmacellule con un protoplasma rosa chiaro, trasparente intorno al nucleo e con distinte granulazioni basofili alla periferia. Lungo i cordoni della polpa che si attaccano alla capsula della milza si trovano spesso dei cumuli di cellule a protoplasma basofilo, e più ordinariamente se ne trovano diverse a fianco delle più grosse trabecole, oppure in accumuli al punto di diramazione di varie grosse trabecole, ove evvi una larga impalcatura fornita di molti elementi cellulari e precisamente di elementi simili alle plasmacellule o di cellule linfoidi. I cordoni della polpa sono ordinariamente poco ricchi di cellule fusate, o spleniche, con nucleo chiaro e scarse di protoplasma: fra esse si vede qui e là qualche plasmacellula. Nella milza del coniglio normale è più facile che non nella milza della cavia di vedere delle plasmacellule penetrate anche nelle lacune venose, e talvolta vi si trovano degli accumuli di quattro e anche più di tali elementi.

Successivamente ho preso ad esaminare le milze di cavie che avevano subìto alcuni salassi.

Per avere un punto di partenza presso a poco uguale, ho preso cavie di 400 grammi, e le ho sottoposte a tre salassi della carotide, uno ogni due giorni dall'1,5-2 % del peso del corpo; indi ho atteso a sacrificarle, alcune dopo tre giorni dall'ultimo salasso, altre dopo 8 e altre dopo 12 giorni. Ebbi di mira di eccitare una intensa attività nella milza, e di esaminarne il comportamento dopo che fossero ritornate al riposo.

In generale le milze delle cavie che furono sacrificate tre giorni dopo l'ultimo salasso presentavano una grande abbondanza di polpa, e follicoli di grossezza normale. In questi ultimi, non era spiccata la neoformazione di elementi, molto scarse erano le figure cariocinetiche, e secondo i casi o si trovavano linfociti con

grande nucleo e scarso protoplasma, o vi abbondavano gli elementi simili alle plasmacellule (1).

Nei cordoni della polpa, ricchi di elementi di varia specie, fra cui linfociti e normoblasti, erano in alcuni casi delle grosse cellule mononucleate a protoplasma basofilo, a nucleo vescicolare grosso con poca cromatina, e varie di queste erano in cariocinesi; altre cellule pure basofili e più piccole avevano caratteri più somiglianti a quelle delle plasmacellule. In altri casi la ricchezza della polpa in cellule basofili era meno grande, ma queste avevano assunto più nettamente i caratteri di plasmacellule. Intorno alle grosse trabecole era poi sempre facile di trovare dei varî accumuli di plasmacellule.

Nelle milze di cavie che avevano riposato 8 giorni dopo l'ultimo salasso trovai un reperto non molto diverso. Veramente nei follicoli Malpighiani era più abbondante la quantità delle plasmacellule, e se ne trovava anche qualcheduna in cariocinesi. Nei cordoni della polpa si trovavano ancora in qualche parte dei cumuli di plasmacellule, ma molti di essi cordoni erano ricchi di elementi costituiti da un nucleo rotondo colorato in verde e circondato da scarso protoplasma basofilo; anche i normoblasti erano diminuiti notevolmente.

Finalmente nelle milze di cavie che avevano riposato 12 giorni dopo l'ultimo salasso, si vedevano i cordoni della polpa assai sottili, poveri di elementi, e molti di essi non presentavano affatto plasmacellule, le quali erano rimaste in scarso numero accumulate al punto d'incontro o di diramazione di varie trabecole, o ai fianchi di queste, e anche quivi andavano perdendo il loro protoplasma riducendosi a più piccoli elementi simili ai linfociti.

Nelle milze di cavie dopo tre giorni dall'ultimo salasso si vedevano fra altri elementi nel lume delle lacune venose anche diverse plasmacellule.

Più tardi, cioè, nelle milze di cavie dopo 8-12 giorni di riposo, solo qualche singola plasmacellula era nelle lacune venose.

In seguito ho prodotto delle iperleucitosi nel coniglio mediante estratti acquosi di bacilli Friedländer uccisi alla temperatura di 110°, e ottenni delle milze ingrossate in cui si era fatto un grande accumulo di leucociti polimorfi. In queste milze è notevole la quantità di plasmacellule nei cordoni della polpa e nelle lacune venose.

Parimenti si trovano in grande abbondanza le cellule mononucleate basofili a nucleo vescicolare grande, talune in cariocinesi e miste ad altre più piccole e più simili alle plasmacellule, nelle milze di cavie dopo 8-10 giorni di legatura del dotto coledoco. Queste milze hanno anche un grande risveglio dell'attività emopoetica, ma non vi è grande, invece, l'attività dei follicoli Malpighiani, in cui si trovano i soliti grandi elementi, mononucleati a nucleo vescicolare grosso, nucleolato, e a protoplasma piuttosto abbondante e basofilo, mentre alla periferia del follicolo, si vedono le stesse cellule più piccole e più somiglianti alle plasmacellule ordinarie.

Un'iperplasia di plasmacellule nei cordoni della polpa ho trovato abbondante

---

(1) Denomino plasmacellule, o elementi simili alle plasmacellule quelli che riscontro accumulati in alcune parti della milza, nelle circostanze che più sopra descrivo. Mi riservo tuttavia, di ritornare sull'argomento, per considerare più da vicino la natura degli elementi basofili che ho rilevato nell'organo suddetto.

anche nelle milze di cavie, in cui era stata operata la cauterizzazione diretta del fegato con aghi incandescenti; nella milza si trovavano eziandio detriti provenienti da una discreta leucolisi, e da distruzione di eritrociti.

Nella milza di un coniglio cui era stato cauterizzato il fegato 8 giorni prima, le plasmacellule erano abbondanti, ma avevano quasi del tutto abbandonato i cordoni della polpa, per accumularsi entro le lacune venose.

Nei conigli nel cui fegato fu iniettata una soluzione di nucleo-proteide di capsule surrenali, destandovi un'epatite necrotica, si trovano le milze ingrossate per accumulo di leucociti o dei loro detriti. I follicoli Malpighiani presentano molti elementi simili a plasmacellule, e anche se ne trovano parecchie accumulate nei cordoni della polpa, oppure di preferenza nelle lacune venose.

Le milze di cane normale adulto non presentano ordinariamente una grande ricchezza di plasmacellule; di queste solo alcuni rari esemplari si vedono nelle maglie del reticolo che costituisce la polpa, e qualcheduna intorno alle più grosse trabecole. Allacciando il tronco dell'arteria splenica nei cani, si provoca un'atrofia dell'organo, il quale però dopo un certo tempo rigenera i suoi elementi ristabilendosi un circolo compensatore.

Se si esamina la milza del cane dopo 2 mesi almeno dalla allacciatura dell'arteria, si trova ancora la milza povera di polpa, e in questa confrontata collo stato in cui si trovava all'epoca dell'allacciatura (frammento asportato all'atto dell'operazione) si può riscontrare un sensibile aumento nel numero delle plasmacellule.

Le mie osservazioni sulla milza non furono però, complessivamente, molto numerose, e mi propongo di continuarle più tardi sistematicamente.

Anche nel cane, come nel coniglio, ho verificato l'accumularsi di numerose plasmacellule nella polpa splenica, dopo alcuni giorni dacchè avevo iniettato nel fegato rispettivo, dell'estratto fresco di capsula surrenale.

I miei esperimenti hanno dato generalmente dei risultati molto simili a quelli ottenuti già da Marschalkò e da Enderlen e Justi (1). Eccetto quanto si riferisce alle milze delle cavie salassate, e a quelle di cavie in cui era stata operata la legatura del dotto coledoco, i risultati avuti dalle cauterizzazioni del fegato, o dalle epatiti necrotiche con nucleo-proteidi, sono analoghi a quelli ottenuti da Marschalkò e da Enderlen e Justi, colle iniezioni nel fegato di acido carbolico.

Dei loro risultati i suddetti autori hanno dato, però, un' interpretazione che non credo la più esatta, e di cui tratterò più avanti.

Ho rivolto la mia attenzione anche ad alcuni casi di patologia della milza umana occorsimi in questo anno, e ne segnalo solo alcuni, essendo l'argomento allo studio nel mio laboratorio.

Uno di questi si riferisce al tumore cronico di milza da malaria non peranco studiato, se non mi sbaglio, dal punto di vista delle plasmacellule. Nei tre casi da me esaminati eravi una grande abbondanza di bellissime grosse plasmacellule, sia intorno alle trabecole che esse tappezzavano a modo di un epitelio, sia nelle maglie

---

(1) Marschalkò, *Ueber die sogenannten Plasmazellen*, " Archiv für Dermatologie und Syphilis ", XXX, 1895, Wien und Leipzig. — Enderlen und Justi, *Beiträge zur Kenntniss der Unna'schen Plasmazellen*, " Deutsche Zeitschrift für Chirurgie ", 1901, I Bd.

del reticolo della polpa, sia, infine, intorno a sezioni di arterie nella cui avventizia erano cellule malariche e plasmacellule. Queste andavano sopratutto accumulandosi intorno al pigmento melanico, il quale era contenuto in fini granuli nel corpo delle cellule connettive, e non mai in quello delle plasmacellule. A volte sembrava formarsi dei noduli costituiti da cellule melaniche al centro, e da cumuli di grandi plasmacellule intorno (Fig. VII *a, b, c*); fra queste se ne trovavano con due nuclei, ma non ho visto delle figure cariocinetiche, che del resto è noto essere molto rare in questa sorta di elementi. I follicoli Malpighiani erano molto piccoli, e costituiti solo da accumuli di piccoli linfociti.

Ho esaminato un caso non frequente di tubercolosi submiliare acutissima estesa a molti organi. Nella milza i noduli erano invisibili ad occhio nudo.

Nei tagli al microscopio si vedevano moltissimi noduli appena appena iniziati e rappresentati da un cumulo di cellule connettive in alcune delle quali andava cominciando la segmentazione dei nuclei finchè qualcuna accennava a diventare una cellula gigante entro cui si trovava qualche bacillo della tubercolosi. Tutto il nodulo assolutamente recente era fatto di cellule connettive, ed era nettamente circoscritto. Intorno ad esso la polpa splenica presentava numerose e tipiche plasmacellule, le quali avevano tutta l'apparenza di una reazione del tessuto splenico verso il neoplasma tubercolare acuto e non partecipavano direttamente alla formazione del nodulo (1).

Un caso veramente raro per il reperto istologico ebbi occasione di esaminare questo anno e si riferisce a donna di 53 anni, la quale era inferma da sei mesi, e si lagnava sopratutto di un senso di peso del fegato e di estrema debolezza; era leggermente itterica e affetta da anemia grave. Il reperto ematologico raccolto nella Clinica medica generale avrebbe dato la cifra di circa 7000 globuli bianchi e 2,000,000 di globuli rossi; era dunque di molto abbassato il numero degli eritrociti, e non sensibilmente aumentato quello dei leucociti. Venuta a morte l'inferma presentava al tavolo anatomico un colorito leggermente itterico, una profonda anemia del cervello e delle sue membrane, emorragie delle due retine; un'estesa degenerazione grassa dei due ventricoli del cuore con aspetto tigrato; edema acuto dei polmoni. Perisplenite adesiva, milza aumentata di volume quasi il doppio, globosa, consistente, abbondante la polpa protrudente alla superficie del taglio e di colore roseo, invisibili i corpuscoli Malpighiani. Non vi era idrope ascite; intenso catarro gastroenterico, ma fu trovata pervia la papilla di Vater, periepatite; il fegato un po' aumentato di volume coi bordi smussati, di consistenza normali, presentava alla superficie del taglio un aspetto screziato per linee bianchiccie, come apparisce nei depositi leucemici; nulla di particolare nell'apparato escretore biliare. Reni leggermente itterici di volume e consistenza normale. Emorragia diffusa nel parenchima dell'ovaia di sinistra; endometrite emorragica con polipo della mucosa uterina sporgenti dall'orificio esterno. I gangli linfatici mesenterici, lombaortici e peripancreatici erano di volume quasi nor-

---

(1) Vedi Pappenheim, *Weitere kritische Ausfürungen zum gegenwärtigen Stand der Plasmazellen-Frage*, ecc., ecc., " Wirchow's Archiv ", Bd. 169, Heft 3, 1902, 1° Settembre (Questo lavoro fu pubblicato quando il mio era già stampato). Indipendentemente dal citato autore io interpretai allo stesso modo la parte che hanno le plasmacellule nella formazione del tubercolo, ammettendone anche in questo caso l'origine istiogenetica.

male, forse solo un po' aumentato, d'aspetto grigio anemico, e di consistenza ordinaria; i gangli linfatici del resto del corpo erano affatto normali. Il midollo delle coste abbondante, grumoloso, pallido; il midollo delle ossa lunghe era d'aspetto splenoide.

L'esame microscopico del sangue fatto in Clinica medica durante la degenza del malato col metodo dell'ematossilina-eosina, ha indicato la presenza assolutamente prevalente di forme mononucleate; alcune come piccoli linfociti, altre come grandi linfociti e anche di più. L'esame del sangue preso dalle cavità del cuore o da vasi venosi nel cadavere, ha dato lo stesso reperto, e per colorazione col metodo di Pappenheim, si ebbero cellule mononucleate con larga zona di protoplasma basofilo.

L'esame della milza, delle ghiandole linfatiche, del midollo delle ossa e del fegato, ha dimostrato la presenza in assoluta prevalenza sovra ogni altro elemento, di cellule grandi a granoplasma distintamente basofilo, con area più chiara intorno al nucleo spesse volte eccentrico, tondeggiante, fornito di un grosso nucleolo tinto in rosso colla pironina, e di grosse granulazioni, o blocchetti di cromatina raggiati verso la periferia. È l'aspetto di vere plasmacellule, solo che appariscono più grandi delle cellule simili ordinarie.

Le ghiandole linfatiche presentano dei piccoli follicoli composti di linfociti e alla periferia di essi s'accumulan le grandi plasmacellule suddescritte, le quali anche riempiono i seni linfatici, e costituiscono quasi tutti i cordoni midollari.

Il midollo delle ossa presenta una grande infiltrazione emorragica di tutto il parenchima ancora discretamente ricco di grasso. In esse si trovano, oltre ai moltissimi globuli rossi, molte caratteristiche grosse plasmacellule (Unna), le quali costituiscono quasi esclusivamente il parenchima del midollo (Fig. IX, *a*, *b*). Esse hanno un nucleo fornito di un nucleolo centrale e di grossi cromosomi raggiati alla periferia e hanno un protoplasma basofilo per lo più ancora bene conservato.

Questo reperto è tanto più notevole perchè nel midollo la basofilia del protoplasma era propria di tutti gli elementi, onde è spesso difficile orientarsi sulla natura dell'elemento cellulare che si ha sotto gli occhi. È vero che l'aspetto e la configurazione del nucleo aiutano molto a distinguere i varî elementi; pure spesso si rimane incerti se ascrivere, o no, alle plasmacellule alcuni di essi elementi. L'aspetto delle cellule costituenti quasi tutto il parenchima nel caso attuale era, sia per la struttura, sia per la cromatofilia, così caratteristico delle plasmacellule, da non potersi esitare nella diagnosi. Solo in qualche parte circoscritta della preparazione, si trovavano dei piccoli accumuli di normoblasti e di leucociti polimorfi, quasi esprimenti la reazione midollare destata dalla neoplasia plasmacellulare.

La milza (Fig. VIII, *a, b, c*) presenta piccolissimi follicoli Malpighiani, densi di piccoli linfociti, e alla periferia di quelli e in tutte le maglie del reticolo, e intorno alle trabecole grandi e piccole si trovano ad ammassi in quasi assoluta prevalenza gli elementi a caratteri tipici di grosse plasmacellule. Fra essi si trova qualche leucocito polimorfo, qualche piccolo elemento mononucleato simile ai linfociti, ma tali elementi restano nascosti fra i cumuli delle cellule suddescritte. Le quali erano sopratutto bene conservate intorno alle grosse trabecole, dove il granoplasma era più vivamente tingibile e il nucleo eccentrico era tipico come nelle plasmacellule di altri tessuti. Invece, nella polpa il protoplasma presentava spesso una minore colorabilità, oppure aveva un aspetto areolato che lo rendeva schiumoso; in altre cellule, il

nucleo si tingeva in rosso ed era impiccolito. Nella sezione di grossi vasi sanguigni si vedevano nel lume, dei cumuli di elementi suddescritti.

Il fegato era veramente caratteristico perchè da un lato le cellule epatiche presentavano dei grossi cumuli di pigmento emosiderinico, oppure qualche blocchetto di pigmento biliare (canalicolo intracellulare); dall'altro, alla periferia degli acini era un grande accumulo pericanaliculare e perivasale di elementi identici a quelli notati negli altri organi; elementi che penetravano sopratutto nella zona periferica del lobulo, fra le serie di cellule epatiche, accumulandosi intorno ai capillari. Talvolta si poteva scorgere il capillare molto dilatato, contenente qualche raro leucocito, e tra esso e le cellule epatiche qualcuna delle cellule più volte descritte.

Vi erano lobuli come penetrati per intero dagli elementi descritti, cosicchè le serie delle cellule epatiche erano molto divaricate e sottili. Verso il centro del lobulo, i nuclei degli elementi infiltrati presentavano cromatolisi, e le cellule epatiche fra cui quelli si erano accumulati, erano in istato necrotico.

In tutti gli organi descritti si trovava molto di raro qualche esemplare di proliferazione cariocinetica, o qualche elemento a due nuclei; in tutti, gli elementi o erano grandi, rotondi, con nucleo quasi centrale vescicolare con nucleolo grosso, e grossi cromosomi alla periferia, oppure erano più piccoli, poligonali o irregolarmente rettangolari con nucleo rotondo, eccentrico, e molto colorato. Spesso, ma non sempre, si vedeva l'area chiara intorno al nucleo; talvolta, come dissi, il protoplasma era bucherellato e d'aspetto schiumoso.

I detti elementi sovrabbondanti nelle ghiandole, nel midollo delle ossa e nella milza avrebbero potuto essere di preferenza denominati come grossi linfociti, ma fatta anche astrazione dalla considerazione che in massima non èvvi una differenza di natura fra i linfociti grandi e le grandi plasmacellule, pure noi in questo caso, abbiamo parlato espressamente di grosse plasmacellule nel senso di Unna, perchè gli elementi da noi descritti ne riproducono meglio i caratteri morfologici, e per la grande abbondanza del protoplasma in cui non sempre, ma spesso, il nucleo era eccentrico. Non evidentissimo era il granoplasma in alcuni organi o in alcune parti di uno stesso organo, e piuttosto debole era la colorabilità del protoplasma stesso, ma dobbiamo considerare che si tratta di un fatto patologico antico, in cui si possono manifestare negli elementi alcuni caratteri degenerativi, sebbene in grosso si possa giudicare a quale specie di elementi essi appartengano.

Entro i grossi vasi e anche nel lume delle diramazioni arteriose principali si vedevano spesso o dei linfociti o delle cellule più grandi mononucleate coi caratteri più volte descritti. Esse nel lume delle arterie o delle grosse vene rappresentavano il sangue in circolazione, il quale corrispondeva entro gli organi alla composizione cellulare trovata nei preparati fatti con sangue periferico.

Questo caso è notevole sotto varî aspetti. L'anemia grave, la diatesi emorragica, la steatosi di varî organi, la siderosi del fegato corrispondono al reperto ordinario delle anemie mortali; però affatto diversa dai casi ordinari fu l'alterazione del midollo delle ossa in cui la parte eritropoetica era scarsa, quasi insignificante, e invece prevaleva assolutamente la presenza delle plasmacellule.

Singolare fu il reperto delle ghiandole linfatiche addominali e della polpa splenica così abbondantemente, sopratutto quest'ultima, densa di grandi plasmacellule,

tanto da sembrarne esclusivamente costituita, ed erano più dense e meglio conservate intorno alle grosse trabecole e ai medî vasi arteriosi. Invece la produzione di linfociti piccoli nei follicoli della milza e delle ghiandole linfatiche era scarsa, e non vi si vedevano nè figure cariocinetiche, nè i centri germinali.

Nè meno particolare fu l'alterazione del fegato, in alcune parti cotanto intensa, quale si vede nei più alti gradi di leucemia diffusa, e tutta l'infiltrazione sembrava partire dagli spazî interlobulari o dal connettivo pericanalicolare. L'itterizia leggera fu in rapporto molto probabilmente coll'intenso catarro gastro-enterico, a cui forse era dovuto principalmente lo stato profondamente anemico dell'infermo, ma è impossibile dire sotto l'influenza di quale causa, le ghiandole linfatiche addominali, la milza, il fegato e il midollo delle ossa, abbiano prodotto una così grande e quasi esclusiva quantità di plasmacellule. Le quali, benchè scarse, conservarono i loro caratteri anche nella circolazione generale, e si potevano dimostrare nei preparati di sangue fatti sul vivo o sul cadavere. Ma ad onta di tanto accumulo negli organi addominali, e ad onta del carattere assunto dal midollo delle ossa, non ne è derivata una leucemia.

Siccome tutti gli organi affetti posseggono anche normalmente delle plasmacellule, potrebbe affermarsi che l'accumulo di esse fosse dovuto principalmente ad una sovraproduzione sul posto, tanto più che nel circolo erano rare, e non appare verosimile che da esso sieno state depositate nei varî organi.

Può sembrare singolare il fatto che sebbene il midollo presentasse una notevole quantità di plasmacellule, così da esserne quasi esclusivamente costituito, pure il sangue non ne fosse sovracarico, ma si deve considerare che le plasmacellule non sono dotate di contrattilità e che erano frammiste ad una grande quantità di globuli rossi che davano al midollo un carattere spiccatamente emorragico. Si dovrebbe parlare in questo caso di una pseudoleucemia, perchè ghiandole linfatiche, milza e midollo erano in tanta attività di produzione, senza che fossero penetrati nel sangue i rispettivi elementi.

Tuttavia, se è vero che il midollo era d'aspetto linfoide, e che gli elementi che lo costituivano erano prevalentemente delle plasmacellule, in realtà, esso era, come si è detto, in gran parte costituito da una infiltrazione emorragica del tessuto preesistente, e da poco parenchima, il quale in parte constava di scarsi gruppi di eritroblasti e di leucociti polimorfi, e il resto era tutto fatto di plasmacellule. Nei preparati di sangue fatti in vita, spiccava il fatto della prevalenza dei linfociti fra gli elementi incolori, ma questi non superavano la media normale. Fra i piccoli linfociti, vi era qualche cellula mononucleata più grande a protoplasma basofilo, e qualche altra in cui l'abbondanza del protoplasma la rendeva più somigliante alle plasmacellule ritrovate negli organi ematopoetici. Onde, in conclusione, il caso potrebbe definirsi come una *pseudoleucemia plasmacellulare*, o anche come una *linfomatosi plasmacellulare*, il quale ultimo termine ci porterebbe ad identificare gli elementi plasmacellulari delle ghiandole linfatiche e dei follicoli Malpighiani della milza, con quelli trovati nel fegato e nel midollo.

Certo è che sotto l'azione di un agente sconosciuto, si ebbe la sovraproduzione di elementi simili alle plasmacellule sia nel connettivo reticolato degli organi ematopoetici, sia nel connettivo fibrillare del fegato. Se in questo gli elementi, come è probabile, si produssero sul posto, ciò starebbe a significare l'identità delle plasma-

cellule qualunque sia la sorgente della loro produzione. In casi in cui il midollo delle ossa partecipasse più intensamente al processo, nulla vieta di supporre che possa anche prodursi una vera leucemia plasmacellulare.

Il caso che abbiamo descritto crediamo sia unico nella letteratura medica, e allarga le nostre conoscenze in ordine all'importanza che possono assumere le plasmacellule in casi patologici. Certo rimane profondamente oscura fin'ora la causa, tanto più che si dànno altri casi, in cui delle irritazioni lente provenienti sicuramente dall'apparato digerente, stimolano di preferenza la produzione dei piccoli linfociti, ed altri, in cui, invece, è stimolata la produzione di cellule connettive propriamente dette, come in un caso da me pure studiato questo anno, in cui in seguito ad una coprostasi antica con necrosi superficiale della mucosa dell'Ileo e del Cieco, ebbe origine un ingrossamento di tutte le ghiandole mesenteriche, della milza e del fegato, con produzione di un vero sarcoma magnocellulare, e con metastasi al rene per via sanguigna. Nel midollo delle ossa non vi era alcuna alterazione.

I tre ordini di elementi, cioè i linfociti piccoli, le grandi plasmacellule, o rispettivamente i linfociti grandi, e le cellule connettive, possono, dunque, dare nei medesimi organi, e con apparenze macroscopiche molto simili, tre diverse neoproduzioni, rispondenti ai loro diversi tipi fondamentali. Oscura in ogni caso ne è la eziologia, ma non per questo è meno degno d'attenzione per il clinico l'andamento delle tre forme suddette di alterazione.

A completare le mie ricerche ebbi occasione di esaminare, come già hanno fatto tanti altri autori, varî granulomi specifici, e altri casi di neoformazione cellulare. Per non fare delle inutili ripetizioni, mi limito ad accennare ad un caso di tisi perlacea del bue, in cui i nodi tubercolari ancora freschi erano evidentemente costituiti da cellule connettive, in gran parte ancora bene conservate, con o senza cellule giganti, e tutto intorno il nodulo era circondato da una barriera di grandi plasmacellule. Ottimi preparati eseguiti dal Dott. Sprecher nel mio laboratorio, sopra un caso di sarcoma pigmentato della pelle, e sopra due casi di epitelioma, uno della pelle del pene e l'altro della pelle del naso, dimostravano intorno ai cumuli di cellule sarcomatose nel primo caso, e intorno agli zaffi epiteliali negli altri due casi, uno sviluppo e un accumulo fittissimo di plasmacellule giovani, ben conservate, evidentemente rappresentanti la reazione del connettivo intorno allo sviluppo del tumore. Nel caso di epitelioma del naso, si scorgeva nella pelle qualche nodo linfatico intorno alla sezione di una piccola arteria. Esso era costituito da un cumulo di linfociti, intorno al quale si aveva una larga zona di produzione di plasmacellule, grandi e giovani, spesso a due nuclei, e bene colorabili anche colla ematossilina-eosina.

RIASSUNTO

Terminata così la descrizione dei fatti che sono andato raccogliendo, trovo ora opportuno di riassumerli e di discuterne il significato.

In tutti gli esperimenti sulle infiammazioni del fegato, sia a tipo necrotico sia a tipo interstiziale, fu molto chiara la parte che spetta agli elementi del tessuto connettivo. Infatti, nelle epatiti necrotiche da iniezioni parenchimatose di nucleo-proteidi di varia provenienza, passato il primo periodo di penetrazione nelle parti centrali delle aree necrotiche di leucociti polimorfi attrattivi sino dalle prime ore dal liquido iniettato, si andarono formando alla periferia delle aree stesse, dagli elementi del connettivo delle cellule giganti con proliferazioni nucleari abbondanti che avevano evidentemente l'ufficio di sequestrare e di digerire la sostanza morta. È intorno al complesso dell'area necrotica e delle rispettive cellule giganti, che si andava formando una zona larga di neoformazione di connettivo, per cariocinesi delle ingrossate cellule fusiformi preesistenti, e la zona connettiva neoformata, veniva pure infiltrata più o meno abbondantemente di leucociti polimorfi ben conservati e facilmente riconoscibili dai granuli eosinofili del loro protoplasma (Fig. I, II). Anche nei periodi più avanzati dell'infiammazione i leucociti polimorfi rimasti nel connettivo neoformato conservavano i loro caratteri, e non partecipavano affatto alla formazione del connettivo. Essi sono forse destinati al trasporto di prodotti che derivano dal lento assorbimento della sostanza necrotica, però essi si presentano sempre ben conservati e senza nessuna inclusione nel loro protoplasma. Essi formano un'infiltrazione secondaria che accompagna la neoformazione del connettivo. Questa tuttavia, come si è detto, è opera esclusiva dei fibroblasti. Ad un periodo vario dell'infiammazione, anche solo dopo 6-8 giorni, era dato di vedere tra gli elementi proprî del connettivo, e più precisamente tra questo e il limitrofo tessuto epatico, dei piccoli cumuli di plasmacellule, che si trovavano anche fra la serie di cellule epatiche intorno ai rispettivi capillari.

In certi casi si riproduce il tipo di una cirrosi emorragica interlobulare con formazione abbondante di pigmento ematico (Fig. III), identica per aspetto a quella che si presenta spontaneamente nell'uomo, come nei casi di diabete bronzino. Ciò dipende dall'azione distruttrice che il nucleo proteide iniettato esercita sui globuli del sangue eventualmente stravasati. Questi muoiono e vengono assorbiti da elementi incolori entro i quali i globuli rossi abbandonano l'emoglobina, e questa si trasforma per metabolismo cellulare in granuli finissimi di pigmento (Vedi Foà, l. c., pag. 1ª di questo lavoro).

Analoghi risultati si ebbero dalle causticazioni coll'ago incandescente.

Le esperienze fatte colla legatura del dotto coledoco hanno confermato l'antico reperto della cirrosi biliare ipertrofica, anche quando si poteva escludere assoluta-

mente ogni infezione. Hanno pure dimostrato che la neoformazione dei canalicoli epatici proviene effettivamente dai canalicoli preesistenti, e non dalla presunta conversione delle cellule epatiche in epitelî canalicolari (Fig. IV). Hanno inoltre, fra altro, dimostrato che la neoformazione del connettivo fibrillare proviene effettivamente dalle cellule connettive preesistenti, e che solo ad un certo periodo della infiammazione compaiono alcune plasmacellule, più particolarmente al confine tra il connettivo neoformato e il rispettivo lobulo epatico, così come qualcuna di esse si trova pure intorno ai capillari fra le serie delle cellule epatiche. L'infiammazione è determinata da proprietà irritanti della bile, che si manifestano direttamente sull'elemento epiteliale dei canalicoli, e sul connettivo pericanalicolare, anche indipendentemente dalle aree di necrosi che provoca nei lobi epatici la stasi della bile.

Gli esperimenti sulla produzione e sulla organizzazione dei corpi liberi nella cavità addominale, sia che essi aderissero alla sierosa intestinale, sia, e meglio ancora, che aderissero all'omento, dimostrarono nel modo più tipico la parte che prende il connettivo preesistente, i cui elementi accrescono di massa, entrano in proliferazione cariocinetica, e procreano delle cellule rotonde a grosso nucleo vescicolare, e a sottile protoplasma spongioso, dotato di movimento e di alta capacità fagocitaria (Fig. V).

Il corpo straniero è compenetrato subito da leucociti polimorfi che si disgregano, e poi vengono fagocitati alla loro volta dai più potenti giovani elementi connettivi. Fino ad un certo periodo dell'infiammazione, che può variare da quattro a cinque giorni, fino a 8-10, secondo i casi, non appariscono le plasmacellule, le quali o isolate o ad accumuli specialmente intorno ai vasi sanguigni si trovano nelle parti più periferiche, cioè al dintorno della zona connettiva fibrosa che incapsula il corpo straniero. Sino ad un certo periodo la parte libera del corpo straniero, è incapsulata da connettivo fibroso privo di plasmacellule, le quali si trovano solo nella parte aderente. Più tardi anche la parte libera riceve sulla capsula fibrosa invecchiata una infiltrazione più recente di plasmacellule, le quali si fecero abbondanti nella parte aderente, al disopra della primitiva zona fibrosa che fissava il corpo straniero alla parte vicina (Fig. VI). In tutti questi esperimenti, non ho potuto mai farmi la convinzione che alla neoformazione della zona connettiva partecipassero le cellule di rivestimento della sierosa; invece, si fa ben tosto manifesta la grande attività delle cellule fibroblastiche della sierosa stessa.

L'esame delle milze normali delle cavie e dei conigli dimostra l'esistenza in quantità diversa, secondo differenze individuali, e secondo l'età dell'animale, di elementi mononucleati basofili con caratteri simili a quelli delle plasmacellule, sia nei follicoli Malpighiani, sia a fianco delle trabecole e nei luoghi di diramazione delle medesime, e anche nel reticolo dei cordoni della polpa, ed eventualmente entro le stesse lacune venose. I grandi elementi mononucleati a protoplasma discretamente abbondante e granuloso, a nucleo assai grosso e vescicolare nucleolato e con poca cromatina, corrispondente alle così dette pseudoplasmacellule di Hodara, situate nei centri germinali dei follicoli Malpighiani, presentano spesso figure cariocinetiche, e col metodo di Pappenheim offrono un nucleo in movimento tinto in violaceo, circondato da un sottile protoplasma rosa chiaro, a sua volta circondato di granulazioni minute e vivamente basofili. Da questi elementi derivano cellule più piccole delle precedenti, ma aventi caratteri di plasmacellule, cioè, con nucleo rotondo ricco di cromosomi alla periferia,

e un piccolo nucleolo al centro, con granoplasma abbondante con area chiara intorno al nucleo, e vivamente basofilo. Spesso passando dal centro del follicolo linfatico alla periferia dello stesso si vedono i grandi elementi mononucleati suddescritti, farsi più frequenti e anche più piccoli, col nucleo sempre vescicolare ma più ricco di cromatina, e col protoplasma più abbondante. Fra queste cellule, altre ve ne sono che hanno assunto i caratteri tipici di plasmacellule, onde pare che vi sia tra le diverse forme una successione continuata.

Anche le grandi cellule mononucleate ai fianchi delle trabecole o dove esse si diramano, o nei cordoni della polpa, presentano le stesse gradazioni di struttura, dalle cellule a grosso nucleo vescicolare, alla tipica plasmacellula, ed è impossibile distinguere quella che deriverebbe dalle grandi cellule mononucleate dei centri germinali dei follicoli, da quelle che deriverebbero dal connettivo peritrabecolare e dalla polpa splenica. Sotto l'azione di varî stimoli, come le emorragie, le infiammazioni del fegato riverberantisi tanto facilmente sulla polpa splenica, le iperleucitosi da veleni bacterici, si può ottenere un aumento considerevole delle plasmacellule, le quali nel coniglio sopratutto con facilità penetrano nelle lacune venose. Anche nell'uomo per varî stimoli si ha l'iperproduzione di tipiche plasmacellule nella polpa splenica, come ad esempio, intorno a noduli recentissimi di tubercoli, i quali, come è noto (Baumgarten), sono costituiti di pure cellule connettive (epitelioidi e gigantesche), e intorno a cumuli di melanina nelle milze da malaria (Fig. VIII). È importante rilevare che sia nei tumori di milza da malaria, sia in qualsivoglia altra produzione morbosa ove ha luogo assorbimento di parti, o formazione di pigmento, o ritenzione di granuli, tutto ciò si fa esclusivamente, o da piccoli fagociti, o da cellule connettive, e non mai da plasmacellule, il che depone contro la loro contrattilità.

È certo molto raro il caso suddescritto, dell'accumulo quasi esclusivo di grosse plasmacellule della polpa splenica e del midollo delle ossa (Fig. VIII e IX), con ricca produzione di plasmacellule anche nelle ghiandole linfatiche addominali e con straordinaria infiltrazione di quelle nel fegato, senza leucemia, sibbene con sangue di carattere prevalentemente linfoemico.

Il caso ebbe andamento cronico, e sebbene una differenza sostanziale fra plasmacellule e grandi linfociti non pare che si possa ammettere, pure in questo caso è preferibile di conservare il nome di grosse plasmacellule nel senso di Unna per quelle costituenti il processo patologico in discorso, perchè esse ne hanno il tipo caratteristico.

Io non ebbi occasione di esaminare cogli stessi metodi dei casi di leucemie acute, in cui notoriamente prevalgono i grossi linfociti, e non so se gli organi in quella affezione prendano lo stesso aspetto. Ma in ogni caso qui si trattava di un *processo cronico, e senza leucemia*, e che potrebbe essere anzi definito quale una *pseudo-leucemia, od una linfomatosi plasmacellulare*.

In molti prodotti patologici, sopratutto in antichi granulomi, e nella tubercolosi cronica, si trovano talvolta degli accumuli grandissimi di plasmacellule in un connettivo fibroso antico, i cui elementi fusiformi sono invecchiati e ridotti a pochissimo volume. Le plasmacellule talvolta assumono esse un aspetto allungato o fusiforme, e si adagiano sulle fibrille del vecchio connettivo, ma non mi sono potuto convincere mai, che esse stesse fabbrichino della nuova sostanza intercellulare.

Spesso, sopratutto nei vecchi granulomi, le plasmacellule impiccoliscono, ossia

abbandonano talvolta in massa il loro granoplasma, e restano dei nuclei circondati da poco protoplasma tinto in rosa pallido e omogeneo. Alla fine perdono anche questo colore, e appariscono simili ai piccoli linfociti.

La perdita del granoplasma, e la rimanenza del nucleo con poco protoplasma chiaro intorno, ricorda la fuoriuscita del nucleo dagli eritroblasti nel sangue embrionale; salvo la notevole differenza che, nei casi suddetti, il granoplasma abbandonato si frammenta e si riassorbe.

CONSIDERAZIONI

Dopo la scoperta e la conferma della esistenza delle plasmacellule in tessuti normali e patologici (1), la discussione si impegnò sopratutto sull'origine di quegli elementi, e gli atti non sono ancora chiusi. In realtà il problema è molto arduo, e si comprende che gli studiosi abbiano potuto dividersi, in quelli che ammettono esclusivamente l'origine istiogena delle plasmacellule dalle cellule connettive preesistenti, e in quelli che ne ammettono l'origine ematogena.

Dalle mie proprie osservazioni, io non ho potuto farmi la convinzione che le plasmacellule derivino dalle cellule connettive fusate, o stellate, o fibroblastiche. Sia che queste costituiscano le membrane connettive (sierose) o i connettivi interstiziali o le pareti dei giovani capillari, io vidi sempre che la loro struttura, la loro reazione alle materie coloranti, e il loro destino fisio-patologico, è nettamente diverso dalla struttura, reazione e destino delle plasmacellule.

Io non credo tuttavia che il non derivare le plasmacellule direttamente dalle cellule fibroblastiche del connettivo, implichi necessariamente di ricorrere alla ipotesi, che esse sieno nè più nè meno degli elementi mononucleati del sangue, depositati nei tessuti.

La dottrina di Marchand (2), che le plasmacellule derivino esse pure dalle cellule avventiziali dei vasi sanguigni, e possano le cellule connettive grandi produrre dei piccoli elementi simili ai linfociti, è certamente molto attraente, ma riesce enormemente difficile di provare nei tagli microscopici che i grandi e compatti accumuli di grosse plasmacellule intorno ai vasi sanguigni, o intorno ai canalicoli biliari, provengano da proliferazioni di cellule connettive giovani e contrattili perivascolari.

A dir vero lo stesso Marchand che chiama col nome generico di “ Leucocitoidi „ gli elementi di ogni forma e grandezza che si accumulano intorno alle pareti vascolari, si guarda dal generalizzare e acconsente che i linfociti e le plasmacellule possano avere anche altre origini, ma non dice esplicitamente quale altra origine ammetterebbe possibile, mentre dichiara in un periodo precedente, come gli sembri poco verosimile che l'origine delle plasmacellule sia ematogena. Egli reputa che il più vicino

(1) Vedi la letteratura dell'argomento nell'ultimo lavoro citato di Pappenheim, “ Virchow's Archiv „, Bd. 166, 1901, e che non ritenni necessario di riprodurre.

(2) F. Marchand, *Der Process der Wundheilung*, Stuttgard, 1901.

alla verità sia stato Ribbert (1), il quale sostenne l'origine dei linfociti sul posto dove si trovano, nell'ipotesi che dovunque preesistano infiltrazioni o nodi linfatici nel connettivo, i quali diverrebbero iperplastici in seguito all'irritazione flogistica.

Marschalkò (l. c.) ha studiato la questione delle plasmacellule producendo anche esso delle epatiti necrotiche con iniezioni di acido carbolico nel fegato, e venne alla conclusione che le plasmacellule derivino dai linfociti del sangue, fuoriusciti dai vasi e trasformati nei suddetti elementi. Avendo egli osservato nei primi giorni dall'operazione che i vasi sanguigni del fegato in prossimità dell'area necrotica presentano nel lume dei leucociti polimorfi, dei mononucleari, e dei linfociti, e avendo osservato nei giorni successivi i rapporti inversi esistenti fra il numero delle plasmacellule e la neoformazione di connettivo, nel senso che quanto più questa è rigogliosa, tanto meno vi sono plasmacellule e quindi esse devono avere una diversa origine dagli elementi del connettivo, così sostenne l'origine ematogena linfocitaria delle plasmacellule.

I miei risultati sperimentali non coincidono interamente con quelli di Marschalkò, e per quanto essi si rassomiglino non mi spingono a ricavarne le identiche conclusioni. Nel sangue circolante del coniglio vi sono sempre oltre ai leucociti polimorfi, dei leucociti mononucleati e dei linfociti, benchè in piccolo numero. Data una congestione, non fa meraviglia la presenza di tali elementi nel lume dei vasi finchè dura l'iperemia flogistica, ma da ciò non consegue che i mononucleati e sopratutto i linfociti abbandonino i vasi per costituire la cosidetta infiltrazione parvicellulare. Anche se si dovessero accogliere le ultime osservazioni, per verità non ancora decisive, riguardo alla possibilità di locomozione e di migrazione attiva dei linfociti (2) sta il fatto che il movimento reattivo che si forma intorno all'area necrotica nei primi giorni è esclusivamente connettivo, sia che si formino cellule giganti, sia che si formi del nuovo connettivo fibrillare. Solo più tardi comincia a comparire non già qualche piccolo linfocito, ma qualche grande evidente plasmacellula, le quali, ora più ora meno, aumenteranno nei giorni successivi accumulandosi sopratutto intorno ai canali biliari, e ai confini tra il connettivo fibrillare e il lobulo epatico limitrofo.

Nei più lontani giorni, cioè, ad esempio, dopo tre settimane, il connettivo va facendosi sempre più fibroso e povero di elementi, e vi persistono da un lato qualche elemento polimorfo eosinofilo, dall'altro, qualche accumulo di plasmacellule, ma non in quantità esuberante. Questi miei risultati sperimentali coincidono con quelli che ottennero Enderlen e Justi (l. c.). Essi hanno veduto in varî processi patologici comparire le plasmacellule, dopo che era già finita la proliferazione delle cellule connettive. I predetti autori ammettono l'esistenza di uno stadio pregresso alla formazione delle plasmacellule, che sarebbe rappresentato da forme leucocitarie mononucleari. Queste sarebbero d'origine ematogena, secondo i predetti autori, ma essi non escludono che nei tessuti di granulazione possano originare delle tipiche plasmacellule dagli elementi connettivi.

Il risultato che ebbi colle cauterizzazioni del fegato e colla legatura del dotto coledoco è identico, rispetto alla comparsa delle plasmacellule, a quello sopradescritto

---

(1) Ribbert, *Beiträge zur Entzündung*, " Virchow's Archiv ", Bd. 150, 1897.

(2) Vedi Hans Hirschfeld, *Sind die Lymphocyten amöboider Bewegungs fähig?* " Berl. Klin. Woch. ", Bd. 38, 1901. — Wolf A., *Ueber Mastzellen in Exudaten*, " München med. Wochensch. ", N. 6, 1902. — J. Almquist, *Ueber die Emigrations-Fähigkeit der Lymphocyten*, " Virch. Arch. ", Bd. IX. Heft 1, 1902.

ottenuto colla iniezione di nucleo-proteidi. La presenza di un certo numero di plasmacellule si verifica dopo che il connettivo interlobulare si è reso iperplastico, e non assume un grado molto notevole d'infiltrazione, forse perchè gli animali per legatura del coledoco non sopravvivono lungamente, e non potendosi graduare la cauterizzazione col fuoco, si hanno di volta in volta dei risultati differenti.

Sostanzialmente identico è il risultato della reazione che la sierosa intestinale e l'epiploon oppongono alla presenza di corpi organici stranieri, originati nella cavità peritoneale. In realtà èvvi dapprima un grande lavoro da parte dei fibroblasti, e solo quando questi diminuiscono di attività, si rende più sensibile la presenza di plasmacellule spesso accumulate intorno ai vasi, e originate sempre nella parte limitrofa fra il connettivo neoformato e l'organo con cui contrasse aderenza il corpo straniero. I primi fatti di reazione che si svolgono sull'omento per la caduta accidentale di un pelo, sono determinati dagli elementi connettivi che limitano il corpo straniero e vi formano intorno anche delle cellule giganti, ma nulla hanno da fare in questi casi le plasmacellule.

Differenti stimoli possono aumentare notevolmente, e anche in breve tempo, la quantità degli elementi simili alle plasmacellule esistenti normalmente nella milza, sia che provengano dall'apparato linfatico, sia che provengano dalla polpa splenica, o dal sistema trabecolare.

Parimente la milza può reagire colla sovraproduzione di plasmacellule intorno a noduli incipienti di tubercolosi, o intorno a cumuli di pigmento malarico.

Può l'attività degli organi ematopoetici e del fegato in casi patologici, sotto l'azione di speciali intossicazioni, e in casi di anemia grave, determinare la produzione quasi esclusiva di plasmacellule costituenti una linfomatosi o una pseudoleucemia plasmacellulare (Fig. VIII e IX).

Le plasmacellule possono costituire quasi interamente certi cronici granulomi, e possono divenire allungate e fusiformi adagiandosi sulle fibrille del connettivo preesistente. Possono esse, come è noto, degenerare in vario modo, o convertirsi sia per moltiplicazione cariocinetica, sia per proliferazione diretta, in elementi più piccoli, come linfociti non completamente maturi. Possono perdere tutto il granoplasma che abbandonano negli interstizi del tessuto ove si trovano, e di dove a poco a poco si assorbe, rimanendo il puro nucleo con un esilissimo aloncino, simile affatto ad un linfocito dell'apparato linfatico. La plasmacellula non esercita mai alcuna azione fagocitaria.

Nei centri germinali dei follicoli Malpighiani della milza vi sono grandi elementi mononucleati spesso proliferanti per cariocinesi e da cui originano delle plasmacellule accumulantisi alla periferia del follicolo; e per nulla diverse da quelle che si vedono accumulate nei punti ove si diramano le grosse trabecole, e ai fianchi di queste, o nel reticolo della polpa. Questa nei più alti gradi di attività è quasi tutta costituita da elementi mononucleati basofili, spesso in cariocinesi, e da elementi coi caratteristici attributi delle plasmacellule.

Tutte queste contribuzioni, ci aiutano a conoscere l'importanza che hanno le plasmacellule tra gli elementi del connettivo. Nessuna di esse però ci concede di affermare che le plasmacellule derivino dalle cellule fibroblastiche, del pari che per le molte considerazioni già esposte da varî autori, non ci è concesso di ammetterne la derivazione dal sangue.

Io sono d'avviso che nei connettivi interstiziali, e sopratutto nel connettivo perivasale, vi sieno almeno due sorta di elementi. Gli uni, più abbondanti, sono le cellule fusate o stellate, alle quali esclusivamente è dovuta la formazione della sostanza fibrillare. Gli altri più scarsi, e appena riconoscibili in certi casi, sono dei nuclei rotondi con scarso protoplasma, e molto simili ai linfociti maturi delle ghiandole e dei nodi linfatici, ma esistenti permanentemente nel connettivo come elementi proprî di quel tessuto. Se una causa d'irritazione si esercita sovra un parenchima, e sopratutto se la causa stessa porta sulle prime a distruzione di elementi, allora il primo fatto che segue è la migrazione dei globuli bianchi verso l'area danneggiata. Tosto dopo ha luogo l'ipertrofia e l'iperplasia degli elementi connettivi, i quali in parte possono trasformarsi in giovani elementi mononucleati tondeggianti ed esercitare attivamente il fagocitismo sui leucociti polimorfi che hanno già fagocitato a loro volta i detriti dell'area lesa. In terza linea, ha luogo l'ipertrofia e l'iperplasia dei piccoli elementi linfocitoidi del connettivo, i quali aumentano il loro protoplasma, come fanno i vecchi elementi fusati, sotto lo stimolo dell'irritazione, e certamente per cariocinesi; più di frequente per amitosi, si moltiplicano e si accumulano nel luogo di produzione dapprima, e poi si diffondono lentamente nel tessuto vicino. Quale sia la loro funzione non è possibile determinare. Certo essi non hanno azione fagocitaria, e apparentemente non sono destinati a fabbricare del nuovo connettivo fibrillare; invece, si adagiano sul vecchio, e alla fine vengono a costituire un tessuto patologico, un plasmoma. Oppure degenera il loro granoplasma o l'abbandonano quasi interamente per diventare elementi più piccoli, molto simili ai linfociti, e formano la infiltrazione parvicellulare.

Però non sempre l'accumulo delle plasmacellule è tardivo, e sussegue alla neoformazione connettiva. Come nel primo tempo dell'infiammazione ha luogo la migrazione dei leucociti polimorfi in modo prevalente, ma quasi contemporaneamente si inizia quel movimento degli elementi fissi del connettivo che diverrà più tardi il fatto prevalente, così possono prodursi e accumularsi delle plasmacellule anche nei primi giorni d'infiammazione, quando ancora sono molto attivi i fibrobasti, salvo a prendere poi la prevalenza quando l'attività degli elementi fissi del connettivo sarà quasi del tutto cessata.

Questo modo di considerare l'origine e il significato delle plasmacellule si avvicina un poco all'opinione sostenuta da Ribbert (l. c.) sull'esistenza di infiltrazioni e di nodi linfatici perivascolari, e a quella successivamente ammessa da Marchand (l. c.). Io credo che questo autore abbia giudicato bene affermando che l'ipotesi di Ribbert è quella che più si avvicina alla verità. Per esso l'origine della cosidetta infiltrazione parvicellulare ha luogo sul posto stesso dove essa si trova, e in ciò io credo di potere pienamente convenire. Senonchè sono valevoli le obbiezioni di vario genere mosse alla teoria di Ribbert da Borst (1) e da Pappenheim (l. c.), sia considerando l'infiltrazione che avviene nelle parti prive di vasi, sia la non esatta limitazione del processo nei singoli focolai, sia la struttura di questi e la mancanza talvolta di un vero reticolo.

Marchand, che ha denominato " leucocitoidi „ tutti gli elementi che si trovano

---

(1) *Chronische Entzündung und pathologische Organisation*, von M. Borst. Würzburg, " Ergebnisse der Allgemein Path. und Patholog. Anat. „, IV Jahrgang, 1897.

intorno alle pareti vasali, ammette che ad essi appartengano anche le plasmacellule, ma riferendosi ai suoi bei risultati sulle infiammazioni sperimentali dell'epiploon, egli ritiene che elementi simili a linfociti, e anche le plasmacellule, possano provenire dagli elementi connettivi perivascolari. L'esame degli organi infiammati fatto sovra pezzi fissati, non consente di convincersi che tale sia la derivazione delle plasmacellule, le quali sembra sieno nettamente distinte per ufficio, per struttura e per destino, dalle cellule connettive fisse. Come queste possono stare con poca attività biologica nel connettivo fibrillare, e si risvegliano, ingrossano e proliferano sotto l'azione di un agente irritante, così sembrami che possa avvenire dei rari piccoli elementi rotondi forniti di un nucleo con poco protoplasma e perciò somiglianti ai linfociti dell'apparato linfatico, ma che apparterrebbero al connettivo stesso, in cui hanno assunto una posizione di riposo o di poca attività, finchè un agente irritante non li risvegli, come fa delle cellule fusate, e non li riconverta in vere plasmacellule.

Esaminando la milza normale dal punto di vista delle plasmacellule, mi è sembrato che i grandi elementi mononucleati dei follicoli Malpighiani, abbastanza ricchi di protoplasma e con grosso nucleo vescicolato e nucleolato, rappresentino uno stadio più giovine delle plasmacellule, le quali assumerebbero i loro tipici caratteri dopo la proliferazione delle cellule predette. Tale moltiplicazione ha luogo per cariocinesi, e ne risultano delle cellule più piccole coi caratteri più tipici delle plasmacellule. A volte, però, sembra che il grande elemento mononucleato centrale, spingendosi alla periferia del follicolo si impiccolisca, e s'avvicini così direttamente al tipo di plasmacellula, dapprima con nucleo vescicolare e più tardi col nucleo ricco di cromosomi raggiati alla periferia del medesimo. Questi particolari si possono meglio rilevare nelle milze molto attive, sia perchè ritornate ematopoetiche, sia per una iperleucitosi in corso, sia per altre cause. Nelle milze iperplastiche ed ematopoetiche delle cavie, i cordoni della polpa sono gremiti di grandi cellule mononucleate a nucleo vescicolare e nucleolato, a protoplasma discretamente abbondante e basofilo. Fra questi elementi si vedono megacariociti, che sembrano da essi derivare e che hanno essi pure un protoplasma vivamente basofilo, e con una parte periferica grumolosa, somigliante in certi stadî di sviluppo dell'elemento, alla sostanza tigroide delle cellule nervose.

Se dopo un periodo di grande attività la milza rientra in uno stato di riposo, come avviene per esempio 8 giorni dopo l'ultimo salasso, allora si vede che i cordoni della polpa, i quali erano nelle milze esaminate solo tre giorni dopo l'ultimo salasso gremiti di cellule basofili grandi in cariocinesi e di cellule da esse derivate, e aventi i caratteri di plasmacellule, presentano un numero minore di questi elementi e un numero molto maggiore di cellule linfocitoidi che da essi derivano. In questo stadio la milza corrisponderebbe dunque al periodo di infiltrazione parvicellulare dei processi flogistici che hanno già terminato il periodo acuto. Anche i follicoli linfatici partecipano allo stesso processo, e in certe milze di cavie salassate e lasciate varî giorni in riposo, si osserva che i cordoni della polpa hanno essi pure assunto di preferenza un carattere linfatico, ossia hanno ricchezza di elementi linfocitoidi derivati dalle numerose plasmacellule di un periodo precedente. Anche ai fianchi e nei punti d'incrocio delle trabecole si osservano in uguali circostanze ancora persistenti varie plasmacellule, ma anche da molte di esse derivarono cellule linfocitoidi che si trovano

ad esse frammiste, cosicchè tutta la milza in questo stadio assume, a così dire, un aspetto di organo linfatico.

Io mi riservo tuttavia di continuare questi esperimenti variando le condizioni dell'esperimento, perchè mi lusingo di potere sistematicamente ottenere dei risultati soddisfacenti. Anche in questi preparati di milza, come in altri di varî organi, ho potuto osservare che il nucleo con un po' di protoplasma rosa chiaro, abbandona il granoplasma della plasmacellula, il quale si disperde in piccoli blocchi o si riassorbe, e così ne derivano gli elementi linfocitoidi.

Le plasmacellule che si trovano in queste milze eccitate artificialmente a grande attività, offrono spesso delle figure cariocinetiche, certo assai più che non si possa vedere nei granulomi, o nelle irritazioni flogistiche a lento decorso, o nelle reazioni intorno ai neoplasmi. In questi ultimi casi le plasmacellule sembrano preferibilmente svilupparsi per scizione diretta e più lentamente.

Essendo non facilmente differenziabili i linfociti e le plasmacellule, non è possibile dove questi elementi si trovano gli uni accanto agli altri di determinarne rispettivamente l'origine. Questo fu già osservato da Pappenheim (l. c., pag. 451), il quale cita in proposito i casi di granulomi cronici entro le ghiandole linfatiche, e la iperplasia estrafollicolare delle placche del Peyer nel tifo. Analogamente accade nel risveglio della attività splenica per azione delle ripetute emorragie, o per altre cause, in cui la parte che spetta ai follicoli linfatici nella produzione delle plasmacellule si confonde con quella della polpa splenica. Che le plasmacellule siano derivate dal connettivo reticolato o dal connettivo fibrillare, *esse rispondono al medesimo stimolo coll'identico risultato;* cioè si moltiplicano le une e le altre e non si ha nessun criterio per differenziarle tra loro. Ciò è confermato anche dal caso patologico descritto più sopra di pseudoleucemia plasmacellulare.

Le plasmacellule non passano ordinariamente come tali al circolo, ma solo come linfociti, salvo più rari casi, ma da questi non deriva la necessità di considerarle come provenienti dagli elementi mononucleati del sangue. Anche dalla supposizione, fondata su risultati sperimentali, che dagli elementi connettivi perivascolari (leucocitoidi) possano formarsi dei leucociti mononucleati, i quali attraversando le pareti vascolari penetrano nella grande circolazione, e possono quindi tramutarsi in polimorfi (Marchand, l. c.), non deriva che gli elementi connettivi abbiano origine dai leucociti polimorfi stessi; anzi questo fatto è oggidì quasi universalmente respinto. Così potranno dai connettivi reticolato e fibrillare formarsi degli elementi linfocitoidi e questi potranno anche penetrare nel circolo, senza che ne consegua necessariamente che le plasmacellule derivino dai linfociti del sangue. Per ammettere l'origine ematogena delle plasmacellule dovremmo supporre che le piccole cellule che si trovano nel connettivo, sopratutto intorno ai vasi e intorno ai canali biliari nel fegato, vi sieno depositate dal sangue, e vi rimangano allo stato di linfociti piccoli, finchè sotto l'azione di un'irritante assumano i caratteri delle plasmacellule da cui derivano. L'origine loro sarebbe ematogena, ma a loro volta esse sarebbero penetrate nel circolo dopo essersi formate nei connettivi reticolato o fibrillare, onde sarebbero colà ritornati degli elementi istiogeni come lo furono alla loro prima origine. Questa ipotesi concilierebbe le opposte opinioni; solo ha il difetto di non essere che un'ipotesi, perchè

alla dimostrazione di essa manca la dimostrazione sicura della deposizione normale nei connettivi dei varî organi, degli scarsi elementi linfocitici circolanti nel sangue.

Ma qualunque ne sia il primo punto di partenza, io ammetto l'esistenza nei connettivi delle due forme principali di cellule; le fibroblastiche (fusiformi o stellate) e le piccole rotonde linfocitoidi. Entrambe indipendenti, rispondono all'irritazione coll'aumentare il loro protoplasma, e col moltiplicarsi delle cellule fisse originano elementi rotondi mononucleati grossi e dotati di grandi virtù fagocitarie, oppure degli elementi che diventano fusiformi o stellati e fabbricano la sostanza fibrillare. Dalle piccole cellule rotonde derivano per aumento di protoplasma le plasmacellule che si moltiplicano meno rapidamente o per cariocinesi (più di raro), o per amitosi, e rimangono preferibilmente ad accumuli sul posto ove si formano. Tutto questo si riferisce ai casi patologici, dovuti a processi infiammatorî o ad altre cause. Le plasmacellule sono prive affatto di virtù fagocitaria e quando non degenerano, si trasformano di nuovo in elementi linfocitoidi, o in elementi ovali od allungati, senza però la capacità di fabbricare della sostanza fibrillare, ma solo adagiandosi sulle fibrille del vecchio connettivo preesistente, quasi come cellule ospiti del vecchio tessuto.

Unna ebbe il merito incontestabile di avere richiamata l'attenzione degli studiosi sulle plasmacellule e sul loro significato nei processi irritativi. Io credo che egli abbia avuto ragione di classificare le plasmacellule fra gli elementi del tessuto connettivo, ma non consentirei nel derivarle dalle ordinarie cellule fisse di quel tessuto. Unna ha anche ragione secondo le mie osservazioni nel ritenere che le piccole cellule linfocitoidi derivino direttamente dalle plasmacellule che hanno perduto il loro granoplasma, ma non sarebbe esatto in modo assoluto, che plasmacellule come tali non possano, benchè di raro, essere trasportate in circolo senza che perdano i loro caratteri.

Pappenheim (l. c.) ha introdotto un metodo per la colorazione delle plasmacellule (metodo di recente modificato da Unna) (1), che dà lì per lì dei risultati più brillanti di quelli che si hanno col metodo Unna; però è dubbio se i preparati ottenuti col metodo di Pappenheim sieno altrettanto durevoli. Le mie conclusioni si accordano con quelle di Pappenheim (l. c.) nel ritenere di origine istiogena le plasmacellule, e non saprei trovare alcuna differenza fra quelle che originano dal tessuto connettivo citogene, e quelle che si producono dal connettivo fibrillare. Esse possono eventualmente entrare in circolo, ma dalla presenza di cellule mononucleate nel circolo, simili agli stadi giovani delle plasmacellule, non parmi necessario di trarre la conseguenza, come fanno molti autori, che queste derivino dai linfociti del sangue, così come non derivano dai leucociti polimorfi le cellule connettive fisse, sebbene da queste possano prodursi degli elementi leucocitoidi che entrati in circolo possono trasformarsi in leucociti polimorfi del sangue (Marchand, l. c.).

Le plasmacellule in esemplari molto scarsi possono trovarsi anche in connettivi fibrillari apparentemente normali (fegato), come si trovano molto spesso negli organi ematopoetici. Poco numerose sono nel connettivo normale le forme latenti, o le piccole cellule rotonde linfocitoidi, le quali dietro irritazione possono assumere i caratteri di vere plasmacellule, come le vecchie dormienti cellule fusate possono assumere i caratteri di giovani fibroblasti.

Dall'Istituto di Anatomia patologica di Torino. Agosto 1902.

---

(1) Loc. cit., pag. 3.

SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA

Fig. I. — Area necrotica nel fegato (*a*) limitata da cellule giganti (*b*) contornata da iperplasia del connettivo (*c*) con infiltrazione di leucociti polimorfi (*d*) (8 giorni).

Fig. II. — Area necrotica (15 giorni); *a*) area necrotica; *b*) cellule giganti; *c*) connettivo fibrillare sprovvisto di cellule polimorfe.

Fig. III. — Cirrosi interlobulare emorragica con cellule giganti cariche di pigmento (*a*, *a*, *a*, *a*).

Fig. IV. — Cirrosi interlobulare da legat. dotto caledoco nella Cavia (12 giorni): *a*) tessuto fibrillare; *b*, *b*) resti di lobuli epatici; *c*, *c*) canalicoli biliari; *d*) plasmacellule; *e*) cumulo di elementi mononucleati.

Fig. V. — Organizzazione del connettivo intorno al corpo straniero (*a*); *b*) cellule fibroblastiche; *c*) vaso sanguigno di nuova formazione; *d*) giovani elementi connettivi rotondi, con detriti di elementi fagocitati nel protoplasma (5 giorni).

Fig. VI. — Corpo aderente all'omento da 22 giorni; *a*) centro necrotico; *b*) capsula fibrosa; *c*) capsula di connettivo giovane con plasmacellule (*d*); *e*) cumuli di plasmacellule intorno a due vasi sanguigni.

Fig. VII. — Milza da malaria; *a*) vaso sanguigno; *b*) corpi melanici; *c*) plasmacellule.

Fig. VIII. — Pseudoleucemia plasmacellulare; *a*) Sezioni di arteria; *b*) follicoli Malpighiani; *c*) Plasmacellule della polpa.

Fig. IX. — Lo stesso caso, midollo delle ossa lunghe; *a*) infiltrazione emorragica; *b*) plasmacellule.

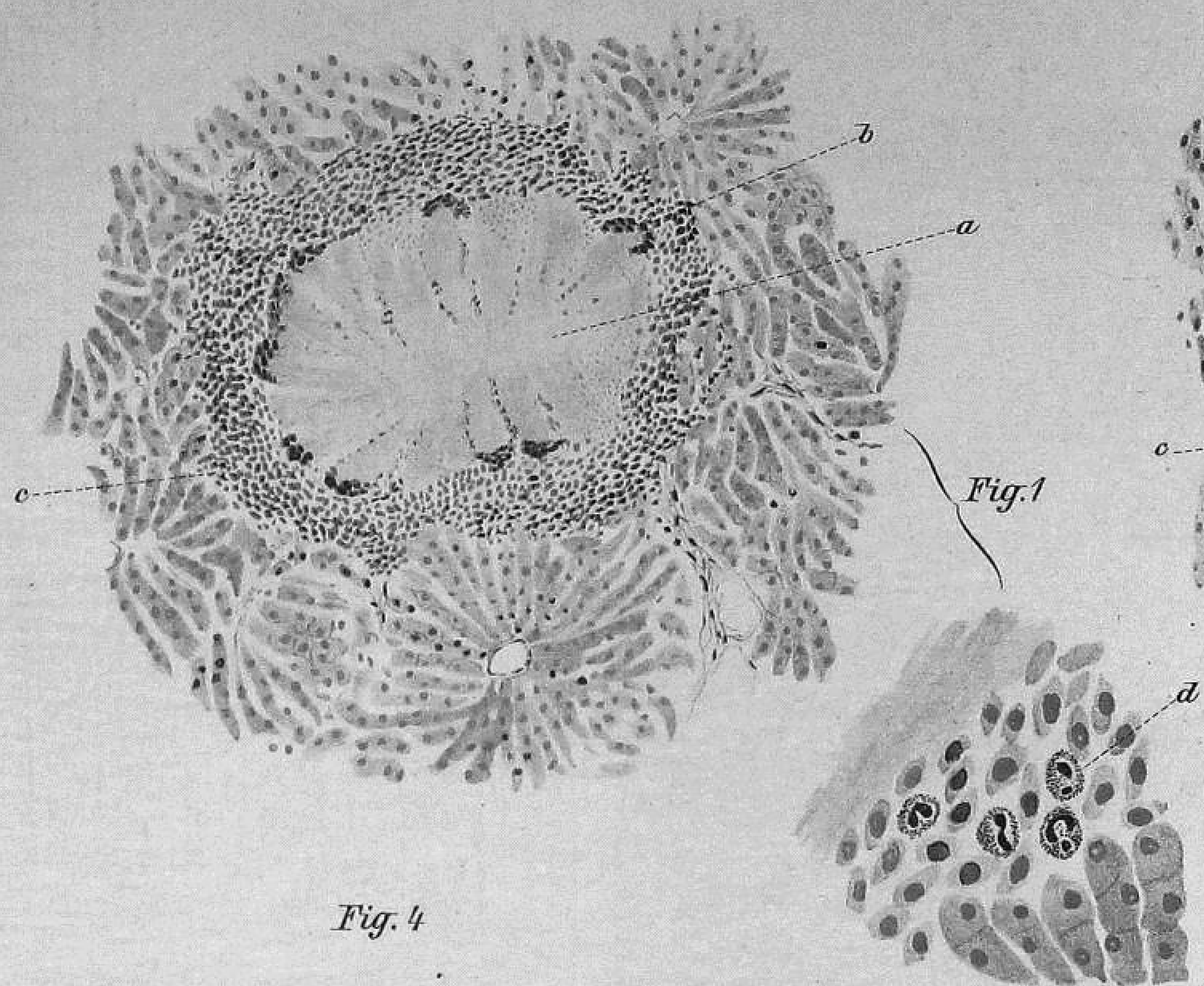


Fig. 1

Fig. 2

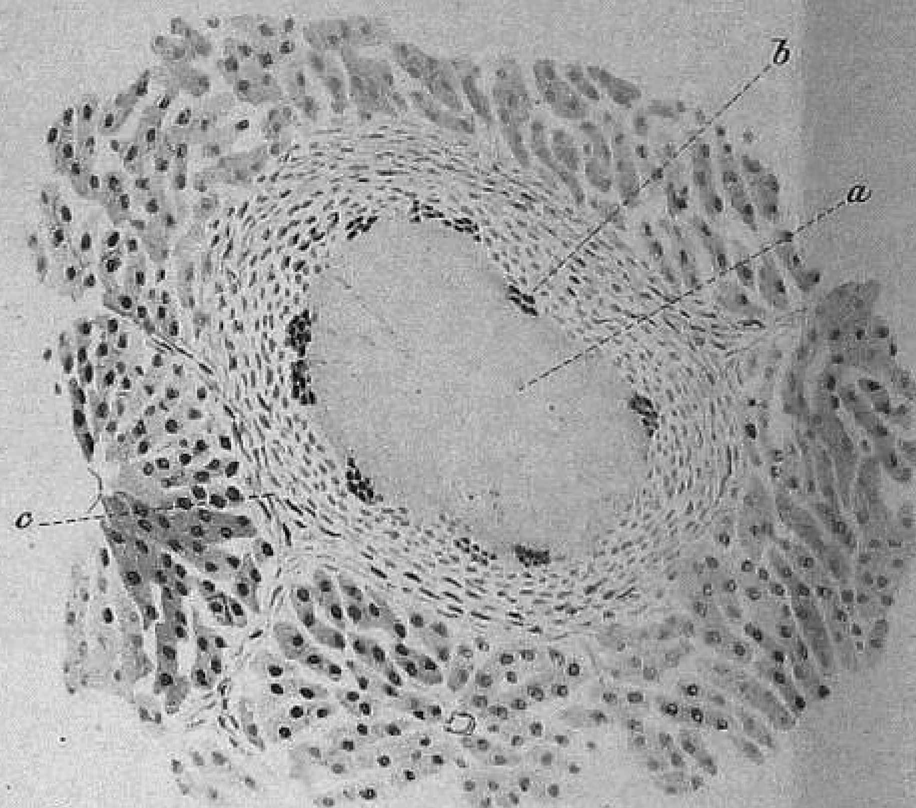


Fig. 3

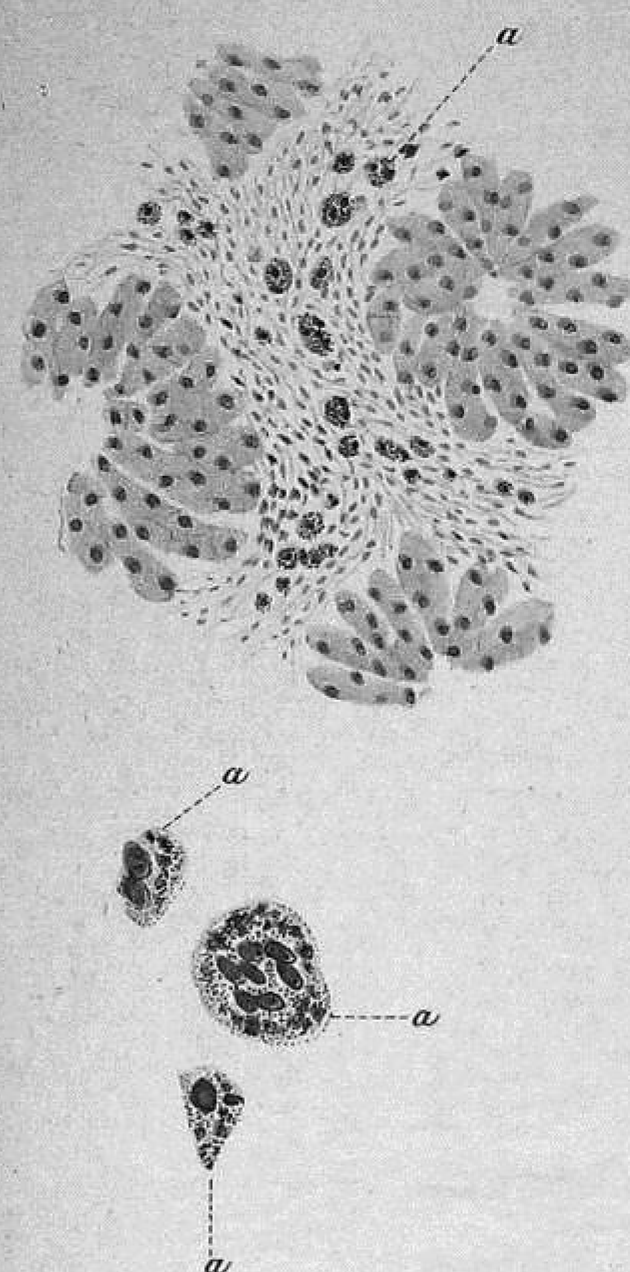


Fig. 4

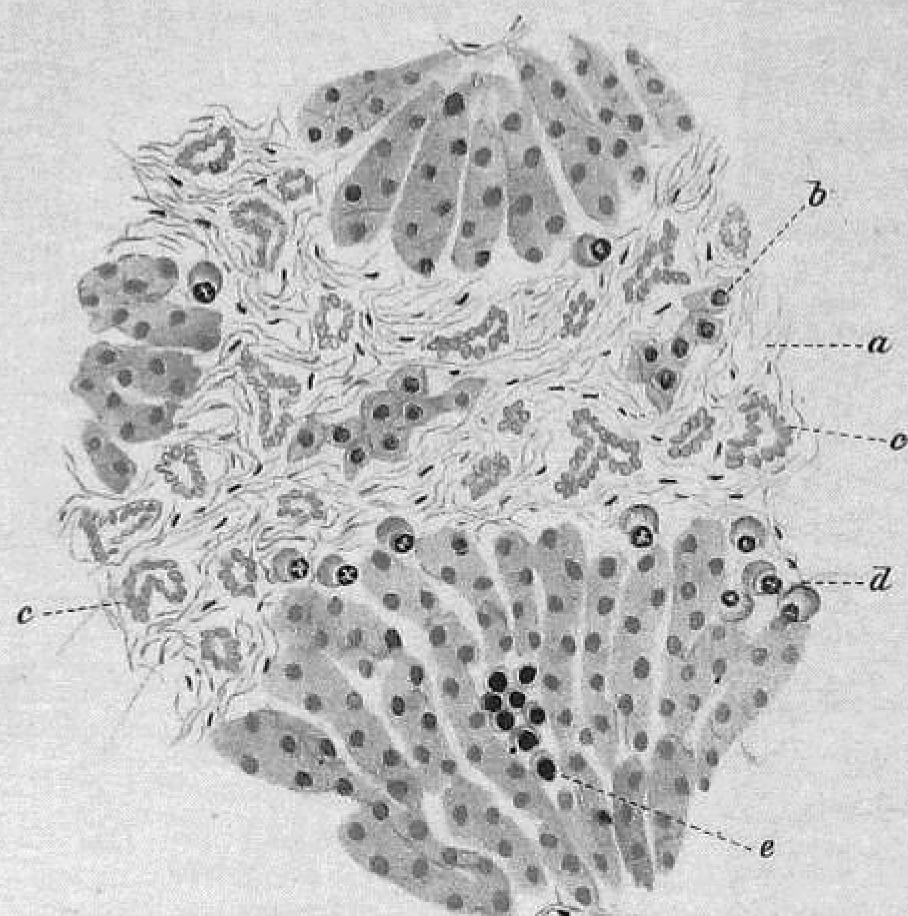


Fig. 6

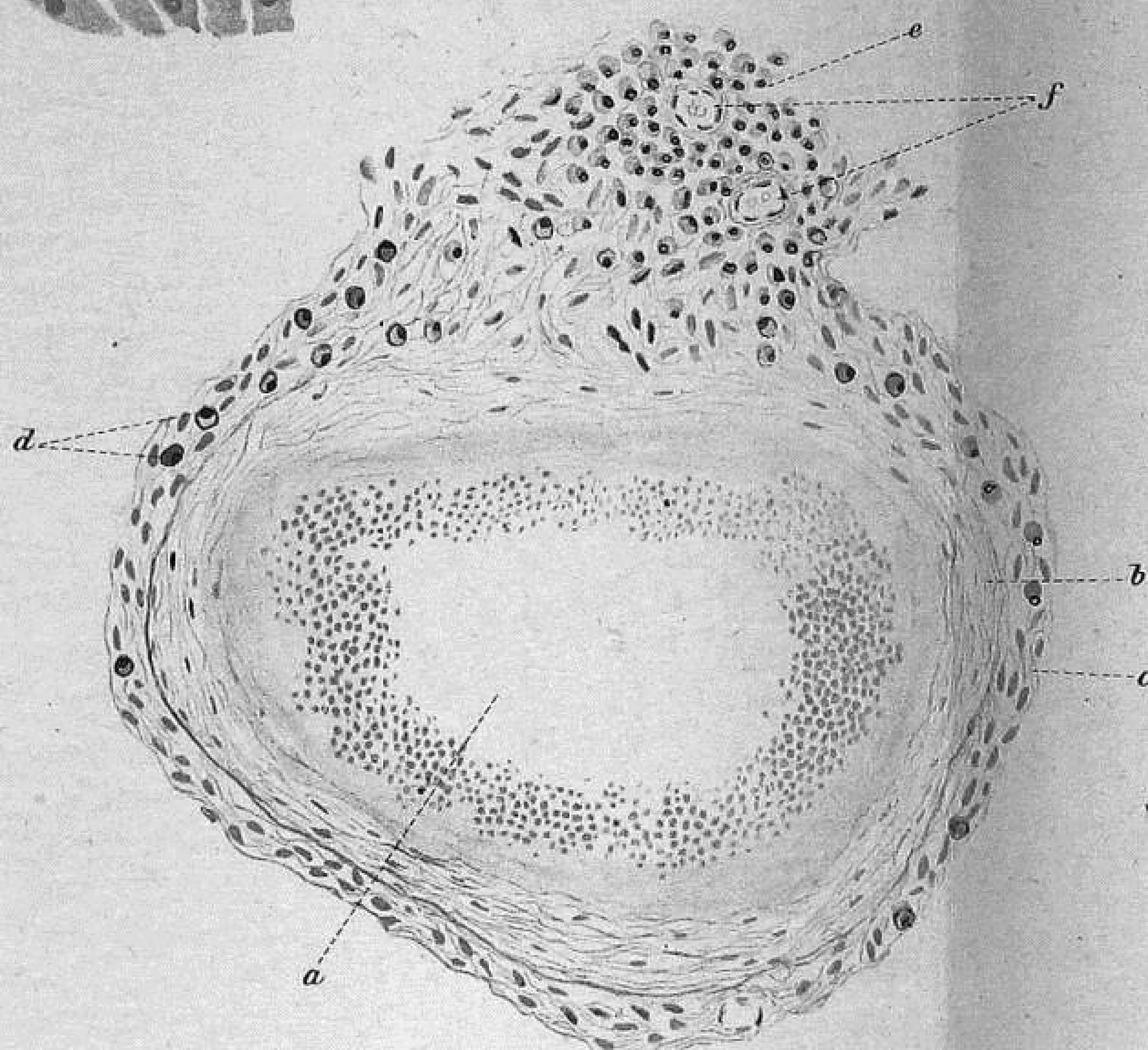


Fig. 7

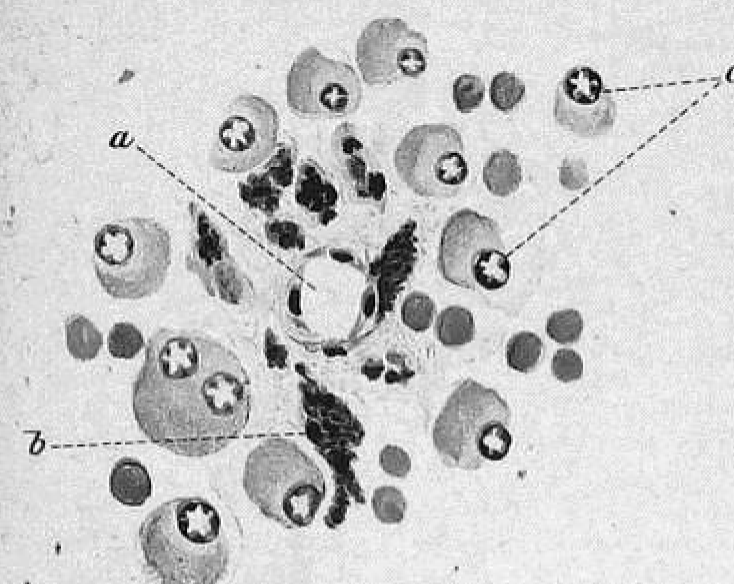


Fig. 5

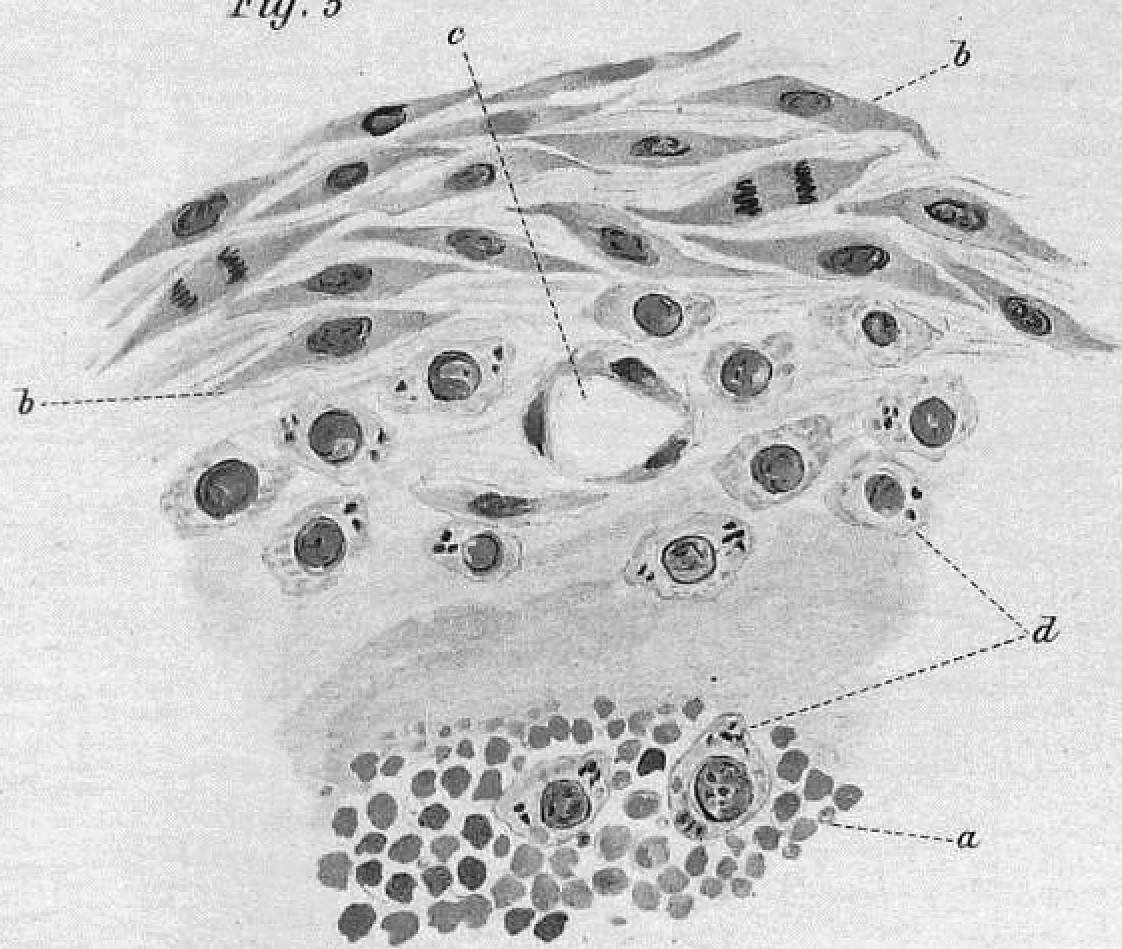


Fig. 8

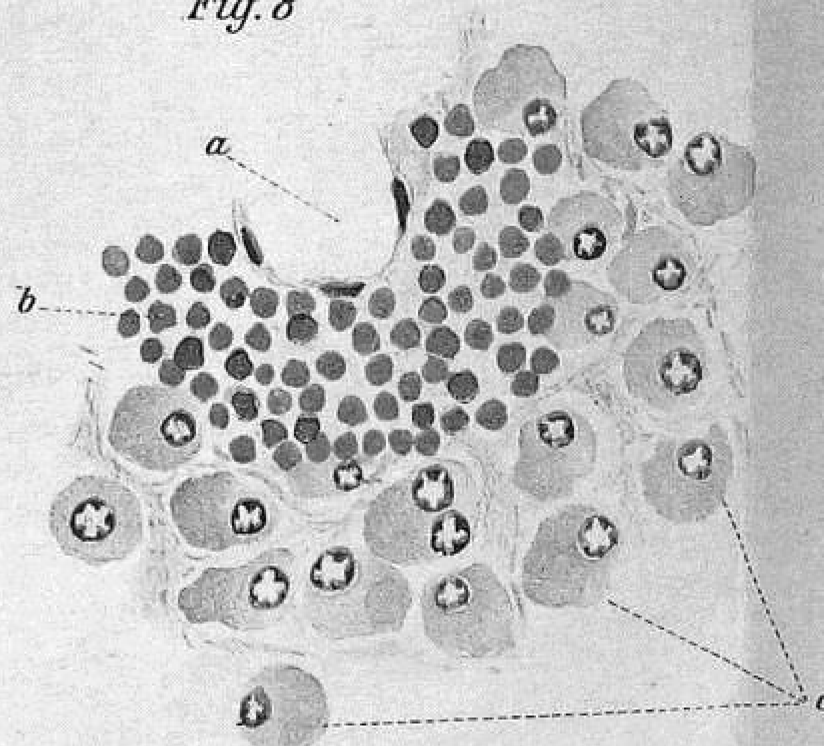
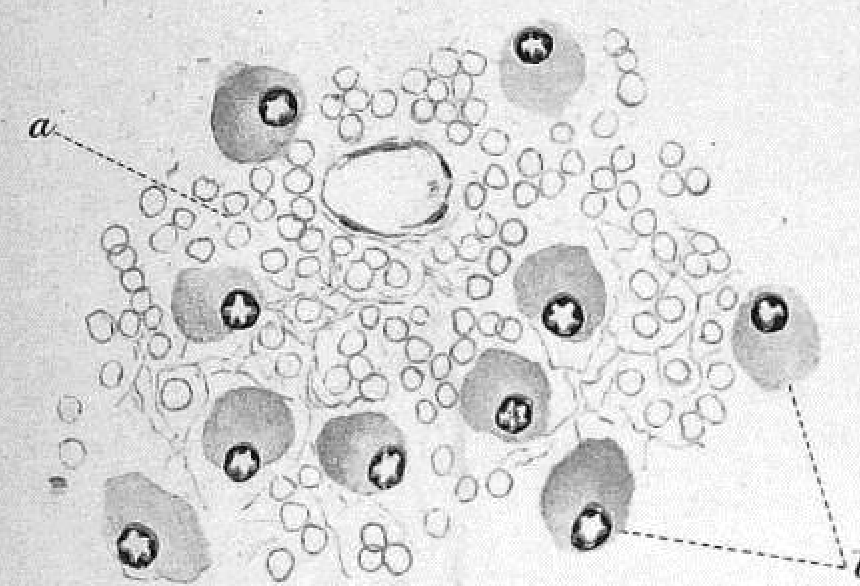


Fig. 9



(Dott. G. Marchetti dis.)

Lit. Salussolia - Torino

